

Primer Consenso Argentino sobre el manejo del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en la adultez. Tercera parte: tratamiento integral del TDAH

First Argentine Consensus on the Management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. Part Three: Comprehensive Treatment of ADHD in Adults

Andrea Abadi¹, Marcelo Cetkovich-Bakmas², Hernán Klijanjan³, Norma Echavarria⁴, Alicia Lischinsky⁵, Pablo López⁶, Claudio Michanie⁷, Tomás Maresca⁸, Carolina Remedi⁹, Osvaldo Rovere¹⁰, Fernando Torrente¹¹, Marcela Waisman Campos¹², Gerardo Maraval¹³, Teresa Torralva¹⁴, Diego Canseco¹⁵, Amalia Dellamea¹⁶, Andrea López Mato¹⁷, Gustavo Vázquez¹⁸, Alejo Corrales¹⁹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i168.838>

RECIBIDO 1/12/2024 - ACEPTADO 25/3/2025

¹Psiquiatra infantojuvenil. Directora del Departamento Infanto-Juvenil y docente, Universidad Favaloro.

²Vicepresidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP). Director médico de INECO. Profesor del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Universidad Favaloro. <https://orcid.org/0000-0001-6822-1406>

³Presidente de la Asociación de Psiquiatría de Rosario. Cátedra de Psiquiatría de Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

⁴Presidente Capítulo TDAH (AAP). Miembro de la Federación Mundial de TDAH. <https://orcid.org/0009-0006-3655-3434>

⁵Directora del Departamento de Salud Mental y Psiquiatría. FCM. Universidad Favaloro. Directora Diplomatura en TDAH en la adultez, Universidad Favaloro. <https://orcid.org/0000-0002-2610-3492>

⁶Secretario académico de la Facultad de Ciencias Humanas y de la Conducta, Universidad Favaloro. Director de la Carrera de Psicología, Universidad Favaloro. Director académico de INECO. Coordinador de Centro Cochrane Afiliado-Fundación INECO. Docente de la Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-7368-2220>

⁷Psiquiatra infantojuvenil. Jefe de Sección Infanto-Juvenil del Departamento de Psiquiatría de CEMIC. Buenos Aires, Argentina.

⁸Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB), Argentina.

⁹Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

¹⁰Miembro Capítulo TDAH (AAP).

¹¹Director de Psicoterapia del Grupo INECO. Decano, Facultad de Ciencias Humanas y de la Conducta, Universidad Favaloro. Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro). <https://orcid.org/0000-0001-7470-6979>

¹²Psiquiatra. Neuróloga cognitiva. Magíster en Neuropsicofarmacología. Directora del Centro Neomed. Docente titular, Maestría de Neuropsicofarmacología, Universidad Favaloro, y de Maestría de adicciones, USAL. <https://orcid.org/0000-0003-2728-7876>

¹³Asociación de Psiquiatría de Rosario.

¹⁴Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT), Instituto de Neurología Cognitiva, Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

¹⁵Farmacéutico. Especialista en Biotecnología Bioquímico-Farmacéutica y divulgador científico por la Facultad de Farmacia y Bioquímica (FFyB), Universidad de Buenos Aires (UBA).

¹⁶Directora y profesora de los cursos de Redacción de Materiales Científicos y de Divulgación Científica, de la Secretaría de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA). Posgraduada en el Programa de Divulgación Científica (CONICET-UBA). Magíster en Educación Social y Animación sociocultural (Universidad de Sevilla).

¹⁷Instituto de Psiquiatría Biológica Integral (IPBI), Buenos Aires, Argentina.

¹⁸Department of Psychiatry, School of Medicine, Queen's University. Kingston, Ontario, Canadá. <https://orcid.org/0000-0002-2918-3336>

¹⁹Magíster en Biología Molecular e Ingeniería Genética, Universidad Favaloro. Docente de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Presidente del Capítulo de Psiquiatría genética (AAP), Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-5224-5267>

Autor correspondiente

Alejo Corrales

alejocorrales@hotmail.com

Institución donde se realizó el estudio: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).



Resumen

Este documento corresponde a la tercera y última parte del Primer Consenso Argentino sobre el manejo del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la adultez, enfocada en sintetizar la evidencia actualizada sobre los abordajes terapéuticos de esta patología en los pacientes adultos. Siguiendo la metodología descrita en la primera y segunda parte del Consenso, el panel de expertos realizó una exhaustiva revisión de la bibliografía y, como consecuencia de un posterior debate sobre la información disponible, se elaboró la última parte de este documento para abarcar el tratamiento integral de las personas adultas que padecen este trastorno. Durante la etapa de debate y discusión, se decidió estructurar este apartado final de consenso con algunos puntos que estimamos serán de gran utilidad para el equipo interdisciplinario encargado del manejo de pacientes con TDAH del adulto. En tal sentido, en esta parte, se podrán encontrar las recomendaciones generales para el tratamiento farmacológico y el manejo de los efectos adversos, abordajes terapéuticos de las comorbilidades, las intervenciones no farmacológicas (INF) así como el impacto que tiene el TDAH no tratado.

Palabras clave: abordaje del TDAH del adulto, tratamiento farmacológico, metilfenidato, dexanfetamina, lisdexanfetamina, intervenciones no farmacológicas, TDAH no tratado

Abstract

This document corresponds to the third and final part of the First Argentine Consensus on the management of attention deficit hyperactivity disorder in adults, focused on summarizing the current evidence on therapeutic approaches to this pathology in adult patients. Following the methodology described in the first and second parts of the Consensus, the panel of experts conducted an exhaustive review of the literature and, as a result of a subsequent debate on the available information, the final part of this document was prepared, covering the comprehensive treatment of adults with this disorder. During the debate and discussion stage, it was decided to structure this final section of the consensus with some points that we believe will be of great use to the interdisciplinary team responsible for managing adult ADHD patients. In this section of the document, you will find general recommendations for pharmacological treatment and the management of adverse effects, comorbidity treatment, non-pharmacological interventions (NPI), as well as the impact of untreated ADHD.

Keywords: approach to ADHD in adults, pharmacological treatment, methylphenidate, dexamphetamine, lisdexamfetamine, non-pharmacological interventions, untreated ADHD

18. Tratamiento farmacológico del TDAH en la edad adulta¹

Antes de explorar las estrategias del abordaje farmacológico para adultos con TDAH, es crucial enfatizar la necesidad de un tratamiento integral y multidisciplinario. Este enfoque debe incluir psicoeducación, farmacoterapia, terapia cognitivo-conductual (TCC) y entrenamiento específico para el TDAH, conforme a lo sugerido por Kooij et al. (2019) en el consenso europeo. Aunque no todos los pacientes requerirán la aplicación simultánea de todos estos recursos, el tratamiento siempre debería ser multimodal.

La eficacia sintomática del tratamiento farmacológico a corto plazo está bien documentada por numerosos estudios metaanalíticos. Sin embargo, aún hay escasez de investigación sobre los efectos del tratamiento prolongado y su impacto a largo plazo (Caye et al., 2019).

Dada la diversidad y la heterogeneidad del TDAH en adultos, los tratamientos pueden variar significativamente entre individuos en términos de la selección de medicamentos, la dosificación y la integración con intervenciones no farmacológicas (Pallanti y Salerno, 2020).

1. La numeración de los apartados es correlativa de la primera y segunda parte de este Consenso, publicadas respectivamente en los números 166 y 167 de Vertex Revista Argentina de Psiquiatría, disponibles en los siguientes enlaces:

Enlace a primera parte <https://revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/725/608>

Enlace a segunda parte <https://revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/802/667>

La Guía de la Alianza de Recursos para el TDAH de Canadá (CADDRA por sus siglas en inglés) recomienda un abordaje escalonado para el tratamiento farmacológico del TDAH, que incluye: a) el establecimiento de objetivos terapéuticos; b) la selección del esquema de tratamiento; c) el ajuste y el monitoreo de los medicamentos prescritos; y d) el seguimiento continuo (CADDRA, 2020).

18.1 El establecimiento de los objetivos farmacoterapéuticos

En la etapa inicial del tratamiento del TDAH, es esencial identificar los síntomas y evaluar su impacto funcional en las diversas áreas de la vida del paciente. Es crucial que los clínicos aclaren que, aunque el tratamiento farmacológico es primordial para atenuar los síntomas principales del TDAH, las intervenciones no farmacológicas son igualmente necesarias para mitigar las consecuencias de estos síntomas y mejorar la calidad de vida (May et al., 2023). El plan terapéutico debe personalizarse para alinearse con las preferencias y necesidades del paciente, teniendo en cuenta sus fortalezas y limitaciones, así como cualquier otra condición concurrente (NICE, 2018).

Según la CADDRA (2020), los objetivos del tratamiento deben ser específicos, medibles, alcanzables, relevantes y temporales, facilitando así una mejora sustancial en la calidad de vida del paciente.

Antes de comenzar cualquier tratamiento farmacológico, es imperativo realizar una evaluación exhaustiva que incluya: una confirmación de la persistencia de los criterios y la necesidad de tratamiento del TDAH mediante escalas estandarizadas; una revisión de la situación social, académica, laboral y neuropsiquiátrica del paciente para identificar posibles comorbilidades; y un examen físico completo que revise condiciones médicas, medicamentos actuales, peso, frecuencia cardíaca y presión arterial basal, además de una evaluación de riesgo cardiovascular. Aunque un electrocardiograma (ECG) o la consulta con un cardiólogo generalmente no se recomienda antes de iniciar el tratamiento, estas prácticas son esenciales en caso que se presenten algunas de las características de la *Tabla 12* (Kooij, 2022).

18.2 La selección del tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico para el TDAH se clasifica comúnmente: a) por el tipo de medicamentos utilizados, diferenciando entre estimulantes y no estimulantes; y b) según su prioridad de uso, distinguiendo entre opciones de primera, de segunda y de tercera línea. Mientras que la clasificación por tipo de fármaco se basa en aspectos farmacodinámicos sobre la neurotransmisión catecolaminérgica, la asig-

Tabla 12. Características que requieren la interconsulta con cardiólogo antes de iniciar el tratamiento

Síntomas actuales	Palpitaciones
	Hipertensión
	Percepción de latidos irregulares
	Malestar durante el ejercicio
	Fatiga inusual asociada a la actividad física
	Dificultad para respirar asociada a la actividad física
	Presíncope o síncope durante o después del ejercicio o de eventos emocionales
	Uso de sustancias
Historial médico	Historia de problemas cardíacos congénitos
	Hipertensión sistémica
	Historia de fiebre reumática
	Historia de convulsiones o desmayos con el ejercicio o ante sustos
	Historia de enfermedad de Kawasaki
Historial familiar	Enfermedad coronaria
	Desfibrilador cardíaco implantado o marcapasos
	Historia de miocardiopatía
	Síndrome de QT alterado, síndrome de Brugada u otras arritmias familiares
	Historia familiar de muerte súbita
	Historia familiar de hipertensión pulmonar primaria

Nota. Adaptado de *Adult ADHD: Diagnostic assessment and treatment*, 4ª edición, de J. J. S. Kooij, 2022, Springer Nature Switzerland AG.

nación de líneas de tratamiento varía de acuerdo con las directrices y recomendaciones establecidas en diversas guías y consensos internacionales (Cortese et al., 2018). Sin embargo, el propósito fundamental de todos estos medicamentos es incrementar la funcionalidad catecolaminérgica, esencial para mitigar los síntomas del TDAH.

Por otro lado, es relevante mencionar que ciertos medicamentos ampliamente utilizados para el tratamiento del TDAH en otros países aún no están disponibles en la Argentina. No obstante, serán considerados en este documento para ofrecer una perspectiva global del manejo de este trastorno.

Las guías médicas habitualmente categorizan los medicamentos para el TDAH en tres niveles: de primera, de segunda y de tercera línea. Además, es crucial diferenciar entre los fármacos de primera línea, que son los recomendados basados en evidencia robusta, y los fármacos de primera elección, que se seleccionan dentro de los de primera línea conforme a las características específicas del medicamento y las necesidades individuales del paciente.

18.2.1 Fármacos de primera línea: el metilfenidato, la dexanfetamina y la lisdexanfetamina

La CADDRA (2020) sugiere solo psicoestimulantes de acción prolongada en la primera línea ya que son más efectivos, tienen menos riesgo de efectos adversos, disminuyen la necesidad de múltiples dosis y mejoran la adherencia al tratamiento. Además, reducen el riesgo de uso indebido, el riesgo de rebote y se toleran mejor que los psicoestimulantes de liberación inmediata.

La guía NICE de 2018 recomienda la lisdexanfetamina como tratamiento inicial para adultos con TDAH, y sugiere cambiar al metilfenidato si no hay una respuesta efectiva después de seis semanas de tratamiento. Se recomienda reservar la dexanfetamina para pacientes que muestran una buena respuesta farmacoterapéutica a la lisdexanfetamina pero experimentan dificultades con sus efectos de larga duración.

En términos de eficacia y tolerancia, tanto el metilfenidato como los derivados anfetamínicos son comparables y mejoran el rendimiento cognitivo de adultos con TDAH (Pievsky y McGrath, 2018). Sin embargo, en mercados como el de la Argentina, las opciones están limitadas al metilfenidato ya que es el único medicamento de este grupo comercialmente disponible.

El metilfenidato actúa como un inhibidor de los transportadores de dopamina y noradrenalina, conocidos por sus siglas en inglés como DAT y NAT. Según estudios de laboratorio, este fármaco muestra una alta

afinidad por el DAT y, en menor medida, por el NAT, sin afectar al transportador de serotonina (SERT). Además, influye en la redistribución del transportador vesicular de monoaminas-2 (VMAT-2), esencial para la recaptura de dopamina y noradrenalina en el citoplasma, de modo que desempeña un papel crucial en la regulación de la neurotransmisión. Por lo tanto, el metilfenidato incrementa la disponibilidad de dopamina y noradrenalina y protege al sistema dopaminérgico del “desgaste”, manteniendo las reservas de neurotransmisores en las vesículas (Jaeschke et al., 2021). Finalmente, a diferencia de las anfetaminas, el metilfenidato no provoca la liberación de dopamina de las vesículas presinápticas (Shellenberg et al., 2020) (ver *Tabla 13*).

18.2.1.1 Consideraciones al prescribir estimulantes

En la selección de formas farmacéuticas para el tratamiento del TDAH, es esencial considerar varios factores para optimizar la terapia (NICE, 2018). Aquellas de liberación inmediata ofrecen cierta flexibilidad en los regímenes y pueden ser útiles durante la titulación inicial para establecer los niveles de dosificación más

Tabla 13. Contraindicaciones relativas y absolutas de los estimulantes

Contraindicaciones relativas	Epilepsia
	Hipertiroidismo
	Hipertensión arterial
	Glaucoma
	Arritmia
	Trastorno de ansiedad severo
	Tics
	TB no tratado
	Síndrome de Reynaud
Contraindicaciones absolutas	Embarazo
	Historia de psicosis
	Glaucoma de ángulo estrecho
	Feocromocitoma
	Arritmia congénita
	Enfermedad cardiovascular sintomática
	Tratamiento con IMAOs, dentro de los 14 días de discontinuación
	Hipertensión moderada a severa
	Hipotiroidismo no tratado
Hipersensibilidad o alergia conocida al principio activo	

Nota. TB: trastorno bipolar; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa. Tomado de *Canadian ADHD Resource Alliance: Canadian ADHD Practice Guidelines*, de CADDRA, 2020, 4.1 Edition, Toronto.

efectivos. También se podrían combinar preparados de liberación modificada por la mañana con una dosis de liberación inmediata por la tarde si se requiere lograr una cobertura más prolongada, pero nunca los dos juntos por la mañana. Al elegir una forma de liberación determinada, los clínicos deben evaluar la magnitud y la duración del efecto deseado, así como los efectos secundarios potenciales, que pueden variar de un paciente a otro. Además, es crucial tener en cuenta la propensión al abuso y los efectos como la supresión del apetito.

En lo referente al marco regulatorio, los profesionales prescriptores deben estar familiarizados con las normativas de dispensación de medicamentos vigentes. En la Argentina, por ejemplo, la ley 19.303/71 sobre psicotrópicos clasifica al metilfenidato en la lista II, exigiendo su prescripción en formularios oficiales por triplicado y limitando las prescripciones a un máximo de 20 días de tratamiento. De este modo, la normativa enfatiza la necesidad de un manejo prudente y regulado de los medicamentos mencionados.

18.2.1.2 Segunda línea: la atomoxetina y la guanfacina de liberación modificada

En la Argentina, la atomoxetina es el único agente no estimulante disponible para el tratamiento del TDAH. Se recurre a ella cuando los estimulantes de primera línea resultan ineficaces, no son bien tolerados o están contraindicados. Aunque presenta una relación riesgo-beneficio menos favorable y evidencia de efectividad reducida, la atomoxetina puede usarse en monoterapia o en combinación con estimulantes, siempre y cuando se consideren cuidadosamente las interacciones medicamentosas (CADDRA, 2020).

Este fármaco actúa incrementando los niveles de noradrenalina al inhibir de forma selectiva su transportador presináptico. A diferencia de los estimulantes, no aumenta los niveles de dopamina en el núcleo accumbens ni en las vías de recompensa, lo que minimiza su potencial de abuso y reduce el riesgo de inducir tics (Garnock-Jones y Keating, 2009). Debido a su menor eficacia y al inicio de acción más lento en comparación con los estimulantes, se la considera una opción de segunda línea (Pallanti y Salerno, 2013).

18.2.1.3 Tercera línea: el bupropión, la clonidina, el modafinilo, la imipramina, la venlafaxina y los antipsicóticos atípicos

Estos medicamentos se utilizan de manera *off-label* o “fuera de etiqueta”—es decir, para indicaciones no aprobadas oficialmente en su prospecto— lo que podría implicar mayores riesgos y efectos secundarios. El

orden de prescripción de estas opciones no sigue una secuencia específica (May et al., 2023). Ciertamente, su prescripción se limita a casos que son resistentes a los tratamientos estándares y que requieren una atención especializada (CADDRA, 2020). La guía NICE de 2018 recomienda evitar el uso de estos medicamentos sin la supervisión de un especialista en TDAH.

La utilización de dosis mayores a las que recomiendan las indicaciones establecidas por el prospecto es considerada también un tratamiento de tercera línea, y solo debe ser utilizado luego de haber agotado otras opciones (CADDRA, 2020).

Los antipsicóticos atípicos pueden ser utilizados en presencia de comorbilidades, pero no se los usa para tratar los síntomas del TDAH (CADDRA, 2020).

El bupropión se utiliza de manera *off-label* para tratar el TDAH en adultos, a pesar de estar aprobado únicamente para la depresión mayor y la dependencia al tabaco. Algunos estudios han mostrado que este principio activo es más eficaz que el placebo para adultos con TDAH y supera en eficacia al modafinilo, la guanfacina y la clonidina. Sin embargo, no alcanza la efectividad de los estimulantes o la atomoxetina en el manejo de este trastorno (Pallanti y Salerno, 2013; Cortese et al., 2018).

La clonidina, un agonista alfa-2 adrenérgico, ha mostrado beneficios en la reducción de comportamientos hiperactivos e impulsivos y, en menor medida, en la atención. Es especialmente recomendada para pacientes con TDAH que también presentan trastornos de tics o síndrome de Tourette (Kolar et al., 2008). En la Argentina, la clonidina no está disponible como especialidad medicinal, por lo que se requiere su prescripción y dispensación como un medicamento magistral. Su uso en adultos aún carece de suficiente evidencia y no se aconseja en personas con depresión preexistente debido al riesgo de agravar los síntomas depresivos (Briars y Todd, 2016).

El modafinilo es un agente promotor de la vigilia aprobado por la FDA para el tratamiento de la somnolencia excesiva asociada a la narcolepsia o la apnea obstructiva del sueño. Actuaría activando los receptores alfa-1 adrenérgicos mediante el bloqueo de la recaptación de dopamina en áreas cerebrales como la corteza y el caudado, además de incrementar la liberación de glutamato en el hipocampo y el tálamo, lo que mejoraría la vigilia. No obstante, en un estudio de fase 3, el modafinilo no evidenció eficacia en el tratamiento del TDAH en adultos y registró una alta incidencia de efectos secundarios y deserción (Pallanti y Salerno,

2013; Arnold et al., 2014).

Por último, la guía australiana de práctica clínica basada en la evidencia para el TDAH (May et al., 2023) plantea una cuarta línea que sugiere la utilización de la lamotrigina, el aripiprazol, la agomelatina, el armodafinilo o la desvenlafaxina, sin seguir ninguna secuencia en particular.

18.3 La titulación y el monitoreo

La titulación de medicamentos en el tratamiento del TDAH debe ser gradual para monitorear la respuesta del paciente y los posibles efectos adversos. Esta etapa incluye la evaluación continua de los cambios clínicos, un seguimiento periódico y la definición de objetivos específicos de tratamiento. La práctica recomendada es iniciar con una dosis baja y aumentarla como máximo semanal o quincenalmente hasta alcanzar los objetivos terapéuticos planteados, la dosis máxima tolerada o hasta que los efectos secundarios limiten su incremento. Cada paciente puede requerir una dosis óptima diferente, influenciada por factores individuales como la sensibilidad genética a la medicación (NICE, 2018; CADDRA, 2020; Kooij, 2022).

Además, en pacientes con trastornos concurrentes del neurodesarrollo como el TEA, tics o discapacidad intelectual, así como aquellos con condiciones psiquiátricas o médicas (como epilepsia o enfermedad cardíaca), la titulación de la dosis debe ser más cautelosa y el seguimiento más riguroso para garantizar la seguridad y la eficacia del tratamiento.

18.4 El control y el seguimiento

18.4.1 Monitoreo y ajuste del tratamiento a largo plazo

El seguimiento de los pacientes con TDAH debe adoptar un enfoque similar al de las enfermedades crónicas. Esto incluye una atención proactiva e integrada que sea accesible, facilitando así la participación activa del paciente en su propio cuidado para prevenir consecuencias negativas fácilmente evitables. Además, se recomienda que el enfoque de tratamiento multimodal también incluya educación para los familiares y los acompañantes del paciente (CADDRA, 2020).

18.4.2 Manejo de efectos adversos

Los efectos adversos asociados al tratamiento del TDAH suelen ser leves y temporales, especialmente si la dosificación es precisa y se administra de acuerdo con las recomendaciones médicas. Los efectos más comunes se observan al inicio del tratamiento o al ajustar la dosis, y generalmente disminuyen con el tiempo. Es crucial monitorear estos efectos desde el inicio del

tratamiento para gestionar adecuadamente cualquier complicación (NICE, 2018).

18.4.3 Evaluación regular de indicadores clínicos

Es importante monitorear regularmente ciertos indicadores clínicos en pacientes tratados con estimulantes, como la frecuencia cardíaca, la presión arterial, los patrones de sueño y los cambios en el peso, ya que están vinculados con los principales efectos adversos. Estas medidas deben revisarse al menos cada seis meses para asegurar la seguridad y la eficacia del tratamiento (Kooij, 2022).

18.4.4 Reevaluación continua

Es crucial revisar anualmente el plan de tratamiento de pacientes con TDAH para decidir si se continúa con el esquema de medicamentos propuesto. Esta evaluación debe ser exhaustiva, considerando varios aspectos clave: las preferencias del paciente, los beneficios obtenidos del tratamiento, los efectos adversos experimentados y el impacto general en su rendimiento. También se debe evaluar la necesidad clínica y la optimización del tratamiento, incluyendo el efecto de las posibles dosis omitidas, las reducciones de las dosis planificadas y los períodos sin medicamentos. De este modo, al ajustarse a las necesidades cambiantes del paciente, la revisión anual contribuye a garantizar que el tratamiento siga siendo relevante y efectivo.

19. Evaluación, balance y manejo de los efectos adversos de los fármacos utilizados para el tratamiento del TDAH en la edad adulta

El manejo de los efectos adversos de los medicamentos ha sido un reto constante en la medicina, particularmente en pacientes con trastornos psiquiátricos, quienes pueden presentar baja adherencia al tratamiento, menor tolerancia a la sintomatología adversa y una comprensión limitada de la necesidad terapéutica (Goldberg, 2021). En este marco, las decisiones sobre el tratamiento implican equilibrar cuidadosamente los riesgos y beneficios. Los médicos psiquiatras deben evaluar qué medicamentos son apropiados para un paciente en función de su presentación clínica y de las alternativas disponibles. Estas opciones pueden incluir no administrar tratamiento, aplicar intervenciones psicosociales o no farmacológicas o utilizar tratamientos basados en dispositivos.

La farmacodinamia es una rama esencial de la farmacología que se centra en el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos en el organismo, así como de sus mecanismos de acción en el

contexto molecular. De este modo, la farmacodinamia no solo estudia cómo los fármacos ejercen sus efectos terapéuticos, sino también cómo producen efectos secundarios o tóxicos tras alcanzar su sitio de acción.

Más en detalle, todos los principios activos —e incluso los placebos— tienen el potencial de causar efectos no deseados. La pericia clínica en el análisis de la relación riesgo-beneficio de los medicamentos psicotrópicos implica la consideración de varios factores clave:

- La determinación de la causa probable de un síntoma, o la identificación de cuándo una queja física es más probable que refleje un efecto iatrogénico en lugar de una manifestación de psicopatología no tratada.
- La diferenciación entre efectos adversos transitorios y duraderos, así como entre complicaciones molestas pero inocuas.
- La identificación de factores farmacocinéticos que puedan influir en la respuesta al fármaco, como compensar interacciones medicamentosas conocidas.
- El reconocimiento de oportunidades para explotar y capitalizar un efecto secundario deseable (por ejemplo, la supresión del apetito por psicoestimulantes).
- La priorización de la seguridad frente a la posible eficacia cuando existen otras opciones de tratamiento viables.
- La identificación de factores que puedan aumentar el riesgo de efectos adversos, como el consumo de alcohol.

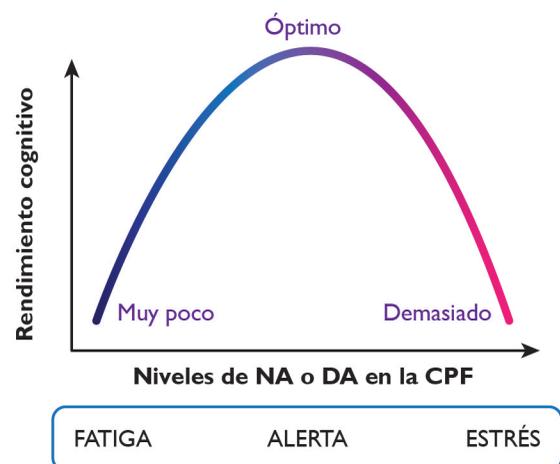
Existe una creciente evidencia de la alta comorbilidad del TDAH con otras afecciones, lo que complica la presentación clínica y la respuesta al tratamiento. Así, las condiciones comórbidas deben considerarse de forma conjunta para mejorar el diagnóstico y optimizar el tratamiento. Esto plantea el reto de discriminar entre una reacción adversa a un fármaco y la exacerbación de una enfermedad subyacente, como un trastorno de ansiedad que se manifiesta con el uso de metilfenidato. Por ejemplo, la taquicardia inducida por el tratamiento puede ser percibida como un ataque de pánico, lo que dificulta la evaluación del efecto del fármaco. En estos casos, es preferible tratar primero el trastorno de ansiedad con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) antes de introducir metilfenidato. Por otro lado, no todos los estudios que investigan la seguridad de los medicamentos abordan de mane-

ra adecuada la prevención o minimización del sesgo metodológico, lo cual debe considerarse al evaluar los eventos adversos reportados en los tratamientos farmacológicos (Clavenna y Bonati, 2016).

Los fármacos aprobados para el tratamiento del TDAH actúan, al menos en parte, modulando la transmisión de dopamina y/o noradrenalina. Estos neurotransmisores son esenciales para el funcionamiento de circuitos cerebrales que regulan la atención, el procesamiento de recompensas y los niveles de actividad, elementos clave en la fisiopatología del TDAH. Como se muestra en la *Figura 3*, tanto la deficiencia como el exceso de dopamina y noradrenalina resultan en un funcionamiento cognitivo subóptimo, además de estar relacionados con la aparición de efectos secundarios y disfunciones cognitivas (Huss, 2016) (*ver Figura 3*).

En ocasiones, los pacientes en tratamiento con psicoestimulantes refieren sentirse como un “zombi”, y describen esta experiencia como una sensación de lentitud, apatía o restricción emocional. Este es un efecto indeseado que debe diferenciarse de los síntomas de una depresión comórbida o de una sobredosificación del fármaco. En el caso de que la dosis sea demasiado alta, el paciente puede experimentar una inhibición excesiva, lo que conlleva a la pérdida de iniciativa. En tales casos, la solución no es suspender el tratamiento con el estimulante, sino ajustar la dosis a un nivel inferior. Si se detecta una depresión comórbida, esta debe ser tratada de manera independiente.

Figura 3. Influencia en forma de U invertida de la noradrenalina y la dopamina en la corteza prefrontal



Nota. Tanto la noradrenalina (NA) como la dopamina (DA) ejercen una influencia en forma de U invertida sobre la fisiología y el rendimiento cognitivo de la corteza prefrontal (CPF): un nivel insuficiente o excesivo de cualquiera de estos neurotransmisores compromete su función. (Modificado de A. F. Arnsten, 2009).

Tabla 14. Efectos secundarios para cada categoría farmacológica

Metilfenidato	Atomoxetina	Bupropión	Modafinilo	Agonistas adrenérgicos
Disminución del apetito	Disminución del apetito	Boca seca	Disminución del apetito	Somnolencia
Boca seca	Boca seca	Constipación	Insomnio	Dolor de cabeza
Insomnio inicial	Dolor de cabeza	Dolor de cabeza	Dolor de cabeza	Fatiga
Dolor de cabeza	Constipación	Insomnio	Eritema multiforme (raro)	Dolor abdominal
Irritabilidad	Problemas sexuales	Náuseas		Náuseas
Náuseas	Náuseas	Transpiración		Irritabilidad
Ansiedad	Insomnio inicial	Mayor riesgo de convulsiones		Disminución del apetito
Hipertensión leve	Hipertensión leve	Tics (raro)		Boca seca
Taquicardia	Taquicardia	Hipertensión		Bradycardia
Irritación de la piel (cuando se administra como parche transdérmico)	Transpiración			Hipertensión ortostática (raro)
Tics (raro)	Daño hepático			Aumento de la frecuencia urinaria (raro)
Erupción (raro)	Convulsiones (sobredosis)			
Ideas de autolesión (raro)	Ideas de autolesión (raro)			

Se considerará una falta de respuesta terapéutica cuando el paciente haya recibido una dosis adecuada y sostenida del medicamento, el tratamiento haya sido prolongado, los efectos secundarios se hayan controlado, no existan comorbilidades no detectadas y se haya asegurado una buena adherencia al tratamiento. Si no se observa una mejoría significativa bajo estas condiciones, el metilfenidato deberá ser suspendido. Dada su corta vida media, no es necesario reducir la dosis de manera gradual (Kooij, 2022).

La *Tabla 14* resume los efectos secundarios más comunes según el principio activo administrado (Pallanti y Salerno, 2020). Muchos de estos efectos adversos son transitorios y dependientes de la dosis, y en algunos casos pueden estar influenciados por el genotipo del paciente. Por ejemplo, los individuos identificados como “metabolizadores lentos” —es decir, aquellos que poseen las dos copias del gen de la enzima CYP2D6 inactivas— tienen un mayor riesgo de presentar efectos adversos con la atomoxetina. Por otro lado, la pérdida de apetito es un efecto que puede persistir en algunos pacientes (Connolly et al., 2015).

19.1 Efectos adversos relacionados con el metilfenidato

Los efectos adversos más comunes incluyen el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, re-

ducción del apetito, cefalea al inicio del tratamiento, y en menor medida, sequedad bucal y dificultades para conciliar el sueño (Epstein, 2014; Mick, 2013). Por lo tanto, es fundamental medir la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el peso del paciente antes de iniciar el tratamiento, y realizar un seguimiento al menos dos veces al año durante su administración (Kooij, 2019).

Las complicaciones cardíacas graves son infrecuentes (Martínez-Raga et al., 2013; Habel et al., 2011), con un riesgo informado de infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, arritmias ventriculares o accidente cerebrovascular del 0.2-0.4 % en un estudio (Schelleman et al., 2012). El metilfenidato puede desencadenar arritmias en pacientes con enfermedades cardíacas congénitas (Shin et al., 2016), por lo que se debe actuar con precaución en estos casos, aunque el riesgo general es bajo.

En raras ocasiones, el metilfenidato puede inducir psicosis en pacientes predispuestos. Un historial de psicosis contraindica el uso de este fármaco, por lo que es crucial investigar antecedentes psicóticos antes de iniciar el tratamiento. Si a pesar de estas precauciones se desarrolla psicosis, se debe interrumpir inmediatamente el uso del estimulante y tratar el cuadro psicótico. Lo mismo ocurre con los episodios de manía o hipomanía en pacientes con trastorno bipolar (TB): si se identifican, deben ser tratados de manera prioritaria. En caso de que aparezca manía o hipomanía inesperadamente,

el estimulante debe suspenderse y administrarse un estabilizador del ánimo. Posteriormente, se puede reanudar el estimulante bajo la protección del estabilizador del estado de ánimo (Kooij, 2022).

Es habitual una pérdida de peso de entre uno y dos kilogramos durante las primeras semanas de tratamiento (Kooij et al., 2004); tras este periodo, el peso suele estabilizarse. Los pacientes con un bajo peso inicial pueden tener dificultades para mantener su peso bajo tratamiento con estimulantes, por lo que es necesario realizar un seguimiento regular del peso, recomendarles ingerir al menos tres comidas al día en horarios fijos y sugerirles una consulta con un nutricionista (Kooij, 2022).

El dolor de cabeza suele ser un síntoma transitorio. Una causa frecuente es la disminución del apetito, que puede llevar a que los pacientes descuiden su ingesta de líquidos, lo que, a su vez, puede desencadenar cefalea. Para prevenir este efecto secundario, es fundamental informarles sobre la importancia de mantener una adecuada hidratación (Kooij, 2022).

La sequedad bucal es otro efecto secundario que puede aumentar el riesgo de caries, especialmente cuando se combinan otros medicamentos que comparten este mismo efecto adverso. Se recomienda cepillarse los dientes regularmente y, en algunos casos, utilizar un gel bucal para reducir las molestias (Kooij, 2022).

Un efecto adverso menos común es la disminución de la acomodación visual, reportada por algunos pacientes tras iniciar el tratamiento (Kooij, 2022).

Las dificultades para conciliar el sueño durante el tratamiento con el metilfenidato pueden ser un efecto adverso directo del fármaco, aunque también podrían surgir al desaparecer su efecto. De hecho, este fenómeno de “rebote” va acompañado de un incremento temporal en los síntomas del TDAH, tales como malestar, irritabilidad, problemas de concentración, olvidos, cambios de humor y comportamiento impulsivo. Durante este período, pueden aparecer además síntomas físicos como sudoración, palpitaciones y molestias gastrointestinales (Kooij, 2022).

El rebote cerca de la hora de dormir puede retrasar el inicio del sueño. Para evitarlo, es fundamental asegurar una concentración plasmática adecuada de metilfenidato hasta las 23:00 horas, permitiendo así que los pacientes se encuentren lo suficientemente tranquilos para conciliar el sueño. Esto puede lograrse ajustando la toma de preparados de metilfenidato de acción prolongada, alargando su efecto y retrasando el momento del rebote, o añadiendo una dosis baja de

metilfenidato de liberación inmediata cuando el efecto del de acción prolongada comienza a desaparecer. De este modo, es crucial contemplar los tiempos de dosificación para evitar que los pacientes tengan dificultades para dormir o que no logren dormir en absoluto.

19.2 Efectos adversos relacionados con la atomoxetina

La atomoxetina requiere precauciones especiales en pacientes con hipertensión, taquicardia, enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares y aquellos con predisposición a la hipotensión. Si se presentan signos de ictericia o daño hepático en los análisis de laboratorio, el tratamiento debe suspenderse de manera permanente (Kooij, 2022). Asimismo, se recomienda monitorear la presión arterial y el pulso, ya que ambos pueden aumentar ligeramente. Otros efectos secundarios comunes incluyen disminución del apetito, dolor estomacal, náuseas, vómitos, pérdida de peso, síntomas gripales, sarpullido, fatiga, somnolencia, mareos, palpitaciones y efectos anticolinérgicos (como disuria inicial, sequedad de boca y estreñimiento). También pueden presentarse efectos adversos sexuales. Por otro lado, se ha informado de menos problemas de sueño en comparación con el metilfenidato (Sangal et al., 2006).

En los EE.UU., la FDA ha emitido una advertencia de “recuadro negro” (black box warning) para la atomoxetina, debido al riesgo asociado de ideación suicida. Aunque la relación entre la conducta suicida y el uso de la atomoxetina es incierta y poco frecuente, se recomienda un monitoreo constante durante el tratamiento. Es fundamental que los profesionales de la salud pregunten rutinariamente sobre pensamientos y conductas suicidas en cada visita, dado que ambas son más comunes en pacientes con TDAH (Rodler et al., Guía de la Federación Mundial de TDAH, 2019).

Una revisión exhaustiva de más de una década de investigación, que abordó siete temas de seguridad predefinidos (tendencias suicidas, agresión/hostilidad, psicosis/manía, convulsiones, efectos hepáticos, efectos cardiovasculares y crecimiento/desarrollo) y que incluyó tanto a niños como a adultos tratados con atomoxetina, concluyó que la incidencia de estos eventos adversos es poco común o rara. No se encontraron asociaciones claras entre la atomoxetina y un mayor riesgo de tendencias suicidas, convulsiones o agresión/hostilidad. Aunque el principio activo puede afectar el sistema cardiovascular, en la mayoría de los pacientes estos efectos no son clínicamente significativos. Además, las reducciones en el crecimiento observadas durante el tratamiento parecieron ser re-

versibles a largo plazo (Reed et al., 2016).

Si se prescribe una dosis única diaria, una opción es dividirla en dos tomas para reducir ciertos efectos adversos (Stahl, 2021). Sin embargo, si la atomoxetina provoca somnolencia, es recomendable administrarla por la noche para minimizar este efecto durante el día.

19.3 Efectos adversos relacionados con el bupropión

En pacientes con función hepática o renal reducida, es necesario ajustar las dosis de bupropión a niveles más bajos, ya que este fármaco es metabolizado por el CYP2B6. Según Lamba et al. (2003), el 7.1 % de las mujeres y el 20 % de los varones presentan deficiencias en la expresión de esta enzima.

Los efectos secundarios del bupropión incluyen dolor de cabeza, sequedad de boca, náuseas, insomnio, estreñimiento, sarpullido, mareos, tinnitus, alteraciones visuales y aumento de la presión arterial. El riesgo de convulsiones aumenta notablemente cuando se usa el fármaco de acción corta a dosis superiores a 300 mg. En el caso del bupropión de liberación prolongada, hasta 300 mg, la probabilidad de convulsiones es del 0.1 %, (es decir, 1 en 1000). Al aumentar la dosis a más de 400 mg, este riesgo se eleva al 0.4 %. Aunque el tratamiento eficaz del TDAH puede requerir dosis superiores a 300 mg —se han evaluado dosis de hasta 450 mg en estudios controlados—, los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de convulsiones. En pacientes con epilepsia, se recomienda consultar con un neurólogo antes de prescribir el fármaco. Se debe tener precaución en situaciones clínicas que puedan incrementar el riesgo de convulsiones, como el abuso de alcohol, la retirada súbita de alcohol o benzodicepinas, la diabetes tratada con insulina o hipoglucemiantes y el uso de estimulantes o anorexígenos. El uso simultáneo de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) está contraindicado y no se debe administrar hasta dos semanas después de haberlos suspendido. En caso de que ocurra una convulsión mientras se toma bupropión, el fármaco debe suspenderse inmediatamente y no volver a administrarse (Kooij, 2022).

El bupropión de liberación prolongada se recomienda cuando el metilfenidato y la atomoxetina no son suficientemente efectivos o bien tolerados. En pacientes con TDAH y depresión comórbida, especialmente aquellos que deseen dejar de fumar, el bupropión puede ser una opción ideal. No obstante, para aumentar las probabilidades de éxito terapéutico, se recomienda tratar ambos trastornos con fármacos de primera línea (Kooij, 2022).

19.4 Efectos adversos relacionados con el modafinilo

En relación con el modafinilo, los efectos secundarios más comunes reportados incluyen cefalea, náuseas, ansiedad e insomnio. Aunque menos frecuentes, la hipertensión y la taquicardia se presentan en menos del 5 % de los pacientes, pero con mayor incidencia en comparación con el placebo. No se ha estudiado exhaustivamente su seguridad en pacientes con cardiopatías significativas, como aquellos con antecedentes de infarto de miocardio. Este fármaco ha sido vinculado a reacciones adversas graves como el síndrome de Stevens-Johnson, angioedema e hipersensibilidad multiorgánica.

En casos de sobredosis, los síntomas predominantes incluyen agitación, trastornos gastrointestinales, desorientación y confusión, además de manifestaciones cardiovasculares como taquicardia, hipertensión y dolor torácico. No se han reportado fallecimientos relacionados con sobredosis de modafinilo administrado como único fármaco, ni se ha identificado un síndrome de abstinencia característico asociado a su interrupción abrupta (Huffman, 2018).

19.5 Efectos adversos relacionados con la clonidina

Otros fármacos no estimulantes utilizados en el tratamiento del TDAH incluyen a la guanfacina y la clonidina. No obstante, es importante resaltar nuevamente que solo la última está disponible en la Argentina en forma de medicamento magistral.

La clonidina se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones plasmáticas máximas elevadas, lo que se asocia con efectos secundarios como sedación y sequedad de boca. Para superar estos inconvenientes farmacocinéticos, se han desarrollado formulaciones de liberación prolongada (Huss et al., 2016).

19.6 Relación entre los fármacos utilizados para el tratamiento del TDAH y las enfermedades cardiovasculares

A pesar de la eficacia comprobada y el favorable perfil de seguridad de los medicamentos para el TDAH, persisten preocupaciones sobre el riesgo de eventos cardiovasculares adversos. Aunque la relación entre el tratamiento prolongado del TDAH y el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV) no está completamente esclarecida, un estudio reciente realizado en Suecia abordó esta cuestión (Zhang et al., 2022). El estudio incluyó a individuos de entre 6 y 64 años con diagnóstico reciente de TDAH o que habían recibido prescripciones de medicamentos para

el TDAH entre 2007 y 2020. Se evaluaron tanto fármacos estimulantes (metilfenidato, dexanfetamina y lisdexanfetamina) como no estimulantes (atomoxetina y guanfacina). Los resultados mostraron que el uso prolongado de estos fármacos se asocia con un mayor riesgo de ECV, especialmente hipertensión y enfermedad arterial, siendo este riesgo más pronunciado con los estimulantes. Estos hallazgos subrayan la importancia de sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos al considerar tratamientos a largo plazo para el TDAH. Además, es crucial que los médicos realicen un monitoreo estricto de los pacientes, en particular aquellos que reciben dosis elevadas, en busca de signos y síntomas de ECV, manteniendo un control continuo durante todo el tratamiento.

19.7 Control de los efectos adversos

A continuación se detallan las estrategias para controlar los efectos adversos relacionados con el peso, el sistema cardiovascular, los tics, las convulsiones y el sueño (NICE Guide, 2018).

19.7.1 Peso

Si la pérdida de peso se considera clínicamente relevante, se pueden adoptar las siguientes medidas:

- Administrar la medicación con las comidas o inmediatamente después, en lugar de antes.
- Incluir comidas o refrigerios adicionales en momentos en los que el efecto del estimulante haya disminuido, como temprano en la mañana o tarde en la noche.
- Consultar con un especialista en nutrición.
- Priorizar alimentos con alta densidad calórica y un adecuado valor nutricional.
- Planificar pausas programadas en el uso del medicamento.
- Considerar la rotación del fármaco.

19.7.2 Sistema cardiovascular

En cuanto al sistema cardiovascular, es importante tener en cuenta lo siguiente:

- Monitorizar la frecuencia cardíaca y la presión arterial, comparando con los valores de referencia normales antes y después de cualquier ajuste en la dosis y realizar controles cada seis meses.
- No se recomienda realizar análisis de sangre de rutina o electrocardiogramas (ECG) en pacientes que toman medicamentos para el TDAH, a menos que haya una indicación clínica clara.
- En caso de taquicardia en reposo persistente (es decir, mayor a 120 latidos/minuto), arritmias o presión arterial sistólica sostenida por encima del

percentil 95 (o un aumento significativo), medido en dos ocasiones, se debe reducir la dosis del medicamento y derivar al paciente a un especialista.

- Si un paciente en tratamiento con clonidina presenta hipotensión ortostática o episodios de desmayo, se debe reducir la dosis o cambiar a otro tratamiento.

19.7.3 Tics

En pacientes que desarrollan tics durante el tratamiento con metilfenidato, se deben considerar los siguientes aspectos:

- Evaluar si los tics están verdaderamente asociados al uso del estimulante, considerando que su aparición puede fluctuar de forma natural.
- Determinar si el impacto negativo de los tics supera los beneficios terapéuticos del estimulante.
- Si se confirma que los tics están relacionados con el estimulante, es recomendable reducir la dosis y considerar cambiar a atomoxetina o clonidina.

19.7.4 Convulsiones

Si el paciente desarrolla nuevas convulsiones o se agravan las preexistentes, es necesario revisar los medicamentos y suspender cualquier fármaco para el TDAH que pueda estar contribuyendo a este efecto.

19.7.5 Sueño

Es fundamental monitorear de cerca el patrón de sueño del paciente y ajustar la medicación según sea necesario para optimizar la calidad del descanso.

19.8 Interacciones farmacológicas

Se han identificado algunas interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas en relación con el uso del metilfenidato (Childress et al., 2019; Schoretsanitis et al., 2019). A continuación, la *Tabla 15* presenta un resumen de las interacciones más frecuentes asociadas con este principio activo, basadas en la información proporcionada por la CADDRA (2020) (ver *Tabla 15*).

La liberación del metilfenidato, especialmente en sus formulaciones de liberación prolongada, está influenciada por el pH gástrico. Esto significa que la coadministración de moduladores del ácido gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, el omeprazol, el esomeprazol y el pantoprazol), bloqueadores H₂ (como la famotidina) o antiácidos (como el bicarbonato de sodio), puede alterar la liberación del fármaco, modificando su perfil farmacocinético y farmacodinámico. Por lo tanto, se desaconseja su uso simultáneo (*Food and Drug Administration*, 2017b, 2019). Además, el consumo de alcohol puede acelerar la liberación de los principios activos en las

Tabla 15. Interacciones farmacológicas vinculadas con el metilfenidato

Clasificación farmacológica	Principio(s) activo(s) implicado(s)	Descripción de la interacción	Recomendación
Antibacteriano	Linezolid	Puede aumentar los efectos hipertensivos del metilfenidato	Evitar combinación.
Anticoagulante	Warfarina	El metilfenidato puede aumentar la concentración sérica de la warfarina.	Aumentar la monitorización de la RIN cuando se inicia o se interrumpe el tratamiento con el metilfenidato, o se cambia la dosis.
Anticonvulsivos	Fenobarbital, fenitoína y primidona	El metilfenidato puede aumentar la concentración sérica de los anticonvulsivos.	Monitorear la concentración sérica de los anticonvulsivos cuando se inicia o se interrumpe el tratamiento con el metilfenidato, o se cambia la dosis.
Antidepresivos	IMAO, IRMA (por ejemplo, moclobemida y selegilina)	El metilfenidato puede aumentar el efecto hipertensivo y provocar una crisis hipertensiva.	Evitar combinación. Están contraindicados durante 14 días después de la suspensión de la terapia con IMAO/IRMA.
	ISRS, IRSN (por ejemplo, paroxetina y venlafaxina)	El metilfenidato puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de los ISRS/IRSN y aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico.	Monitorear signos/síntomas del síndrome serotoninérgico.
	Tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina)	El metilfenidato puede aumentar los niveles séricos y los efectos adversos/tóxicos de los tricíclicos.	Monitorear los niveles séricos y la toxicidad de los tricíclicos.
Antihipertensivo	Clonidina	El metilfenidato puede aumentar los efectos adversos/tóxicos de la clonidina.	Monitorear signos de toxicidad.
Descongestivos	Efedrina y pseudoefedrina	El metilfenidato puede aumentar el efecto hipertensivo y taquicárdico.	Monitorear la PA y la FC regularmente.

Nota. FC: frecuencia cardíaca; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; IRMA: inhibidor reversible de la monoaminooxidasa A; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; PA: presión arterial; RIN: razón internacional normalizada.

formulaciones de acción prolongada. Se ha observado que estas formulaciones liberan el fármaco más rápidamente cuando se administran con bebidas alcohólicas con un contenido de etanol igual o superior al 40 % (Childress et al., 2019). La interacción entre el etanol y el metilfenidato, tanto en su forma racémica como en su isómero enantiopuro d, aumenta la concentración máxima (C_{max}) en un 22 % y 15 %, respectivamente, intensificando los efectos estimulantes del fármaco (Zhu et al., 2017).

El metilfenidato racémico no inhibe significativamente las enzimas del citocromo P450, como las isomorfías 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A, lo que implica que su impacto en el metabolismo de otros fármacos y en los procesos de desintoxicación es limitado. Sin embargo, su metabolismo principal se lleva a cabo a través de la carboxilesterasa 1A1 (CES1A1), lo que exige precaución en pacientes que reciben inhibidores potentes de esta enzima. Fármacos como el aripiprazol, la perfenazina, la tioridazina y la fluoxe-

tina, que presentan una alta afinidad por la CES1A1, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del metilfenidato (Dini-Oliveira, 2017; Zhu et al., 2010).

Una revisión sistemática (Schoretsanitis et al., 2019) indica que la politerapia con metilfenidato y potentes inductores de enzimas metabolizadoras de fármacos, como la carbamazepina (así como el fenobarbital, la fenitoína o la rifampicina), puede reducir considerablemente las concentraciones plasmáticas del metilfenidato. En contraste, la coadministración de imipramina puede aumentar su biodisponibilidad. Además, el alcohol inhibe el metabolismo del metilfenidato al reducir la actividad de la CES1A1 y promover la transesterificación, lo que conduce a la formación de etilfenidato, un metabolito que en ocasiones se busca por su uso recreativo, ya que aumenta la afinidad por las proteínas transportadoras de dopamina (Childress et al., 2019).

Aunque las interacciones farmacológicas entre el metilfenidato y otros medicamentos no son frecuen-

tes, es fundamental tener precaución cuando se coadministra el estimulante con antidepresivos tricíclicos, el fenobarbital, la fenitoína o la warfarina. Además, el uso concomitante del metilfenidato con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) está contraindicado, ya que esta combinación puede causar crisis hipertensivas debido a la inhibición de la MAO por los psicoestimulantes.

En cuanto a los fármacos que modulan el sistema noradrenérgico, como la duloxetina o la venlafaxina, su uso combinado con el metilfenidato puede tener un efecto aditivo, incrementando el riesgo de hipertensión y otros eventos cardiovasculares adversos, lo que exige un monitoreo más riguroso (Kooij et al., 2019).

Finalmente, la *Tabla 16* recoge las interacciones más comunes asociadas a la atomoxetina (CADDRA, 2020). Entre las más importantes, se encuentran los

inhibidores del CYP2D6, como la fluoxetina y la paroxetina. Aproximadamente el 7 % de la población caucásica presenta una mutación en el gen del CYP2D6, lo que los clasifica como “metabolizadores lentos de la atomoxetina”, y requiere ajustes en la dosis. Asimismo, se contraindica el uso simultáneo de IMAO con atomoxetina hasta dos semanas después de suspender los primeros (Kooij, 2022).

20. Manejo farmacoterapéutico integral del TDAH en pacientes adultos con comorbilidades

El TDAH es una condición psiquiátrica bien establecida, reconocida inicialmente en niños pero que ha despertado un interés creciente en adultos debido a su profundo impacto en la calidad de vida. Durante

Tabla 16. Interacciones farmacológicas vinculadas con la atomoxetina

Clasificación farmacológica	Principio(s) activo(s) implicado(s)	Descripción de la interacción	Recomendación
Antiarrítmico	Quinidina	Puede aumentar la concentración sérica de la atomoxetina a través de la inhibición del CYP2D6.	Iniciar el uso de la atomoxetina con una dosis reducida. Controlar el efecto de la atomoxetina.
Antiasmático	Salbutamol (solo oral o intravenoso)	La atomoxetina puede aumentar el efecto taquicárdico del salbutamol.	Monitorear la PA y el FC cuando se use conjuntamente el salbutamol sistémico con la atomoxetina.
Antibacteriano	Linezolid	Puede aumentar el efecto neurotóxico de la atomoxetina	Evitar combinación.
Antidepresivos	Bupropión	Puede aumentar la concentración sérica de la atomoxetina a través de la inhibición de CYP2D6.	Iniciar el tratamiento con una dosis reducida de la atomoxetina. Titular lentamente según necesidad. Controlar el efecto de la atomoxetina.
	IMAO, IRMA (por ejemplo, moclobemida y selegilina)	Pueden aumentar el efecto neurotóxico de la atomoxetina.	Evitar combinación.
	ISRS (por ejemplo, paroxetina)	Pueden aumentar la concentración sérica de la atomoxetina a través de la inhibición del CYP2D6.	Iniciar el tratamiento con una dosis reducida de la atomoxetina. Titular lentamente según necesidad. Controlar el efecto de la atomoxetina.
	Tricíclicos (por ejemplo, desipramina)	Pueden aumentar la concentración sérica de la atomoxetina y potenciar efectos noradrenérgicos.	No se recomienda la combinación. Ajustar la dosis si fuera necesario.
Descongestivos	Efedrina y pseudoefedrina	La atomoxetina puede aumentar el efecto hipertensivo y taquicárdico de los descongestivos.	Monitorear la PA y la FC.
Inhibidores del CYP2D6	Terbinafina, ritonavir y bupropión	Pueden aumentar la concentración sérica de la atomoxetina a través de la inhibición del CYP2D6.	Iniciar el tratamiento con una dosis reducida de la atomoxetina. Controlar el efecto de la atomoxetina.
Agentes prolongadores del intervalo QTC	Quinidina, quetiapina y sotalol	La atomoxetina puede aumentar el intervalo QTC.	Considerar alternativas. Monitorear con ECG.

Nota. ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardíaca; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; IRMA: inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa A; PA: presión arterial; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

la infancia, el TDAH a menudo coexiste con varios trastornos comórbidos. En la adultez, se observan comorbilidades en aproximadamente el 80 % de los casos, incluyendo trastornos del ánimo como el trastorno bipolar (TB) (5-47 %), la depresión (9-16 %), los trastornos de ansiedad (50 %), el abuso de sustancias (20-30 %) y los trastornos de personalidad (27 %) (Katzman et al., 2017; Salvi et al., 2021). Estas comorbilidades pueden enmascarar el TDAH, dificultando su diagnóstico y complicando la implementación de un tratamiento efectivo.

Las personas con TDAH presentan una mayor prevalencia de desórdenes psiquiátricos comparadas con la población sin TDAH, según se destaca en un reciente metaanálisis. Los desórdenes evaluados incluyen ansiedad, depresión mayor, TB y abuso de sustancias. Además, el estudio revela que no existen diferencias significativas en la prevalencia de estos trastornos psiquiátricos entre varones y mujeres en comparación con la población general que no presenta TDAH (Hartman et al., 2023).

Frecuentemente, el tratamiento de los desórdenes comórbidos con TDAH solo logra remisiones parciales cuando se diagnostican y tratan de forma aislada. Sin embargo, abordar adecuadamente el TDAH asociado puede modificar considerablemente la evolución y el pronóstico del cuadro en cuestión. La selección criteriosa de fármacos y la planificación detallada del tratamiento para cada desorden comórbido son cruciales. Una historia clínica completa y una evaluación del estado mental son esenciales para desarrollar un plan terapéutico más efectivo, que también integre aproximaciones no farmacoterapéuticas. Ante la presencia de múltiples comorbilidades junto con el TDAH, es prioritario determinar cuál de ellas impacta más sustancialmente en la funcionalidad del individuo (Faraone et al., 2021).

20.1 TB y TDAH

El tratamiento del TDAH comórbido con TB supone un desafío considerable, principalmente debido a preocupaciones sobre los posibles efectos desestabilizadores de los estimulantes en el curso del TB. Un estudio realizado por Viktorin et al. (2017), basado en registros suecos de 2.307 pacientes con TB tratados con metilfenidato entre 2006 y 2014, reveló que aquellos bajo tratamiento con estabilizadores del ánimo experimentaron una disminución de episodios maníacos, contrariamente a aquellos sin estabilizadores. Este hallazgo sugiere que el metilfenidato, administrado con un seguimiento riguroso, puede ser seguro y viable en pacientes con esta comorbilidad. Un estudio de registro

danés dirigido por Jepsen et al. (2023) analizó a pacientes a quienes se les prescribió metilfenidato entre enero de 2000 y enero de 2018, empleando un diseño de estudio en espejo pre-post. Los resultados indicaron que los episodios maníacos disminuyeron en un 48 % ($p < 0.01$). Esta disminución fue del 50 % en aquellos pacientes que recibían estabilizadores del ánimo y del 45 % en aquellos que no los recibían, destacando la efectividad del metilfenidato en la reducción de la manía independientemente del uso de estabilizadores.

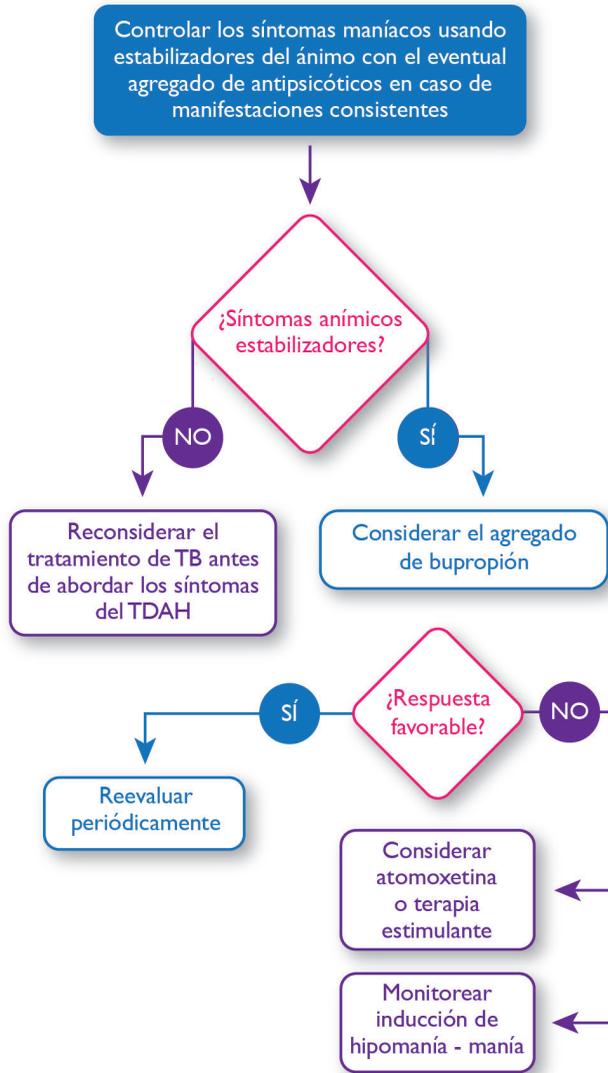
Las investigaciones indican que la comorbilidad entre el TB y el TDAH constituye un grupo de pacientes con alta complejidad e importante carga sintomática. De este modo, Salvi et al. (2021) proponen un enfoque sistemático para el manejo de estos pacientes:

- I. Priorizar la estabilización del ánimo mediante estabilizadores del ánimo.
- II. Verificar rigurosamente el diagnóstico de TDAH.
- III. Prescribir metilfenidato o atomoxetina, con un monitoreo cuidadoso de la aparición de síntomas maníacos o hipomaníacos.
- IV. Considerar el uso de la lisdexanfetamina, un fármaco aprobado para el tratamiento de la depresión en pacientes con TB, como parte del enfoque terapéutico. Es importante reiterar que esta opción no está disponible en nuestro país.

En un esfuerzo por evaluar la seguridad y eficacia de los psicoestimulantes en los TB, Tsapakis et al. (2021) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis sobre el uso de la lisdexanfetamina, el modafinilo y el armodafinilo en la depresión bipolar. Sus hallazgos confirman que estos fármacos no incrementan el riesgo de viraje maníaco ni de conducta suicida. Por otro lado, Miskowiak et al. (2024), en una revisión sistemática para el grupo de trabajo sobre trastornos cognitivos del TB de la ISBD, analizaron el uso de tratamientos tanto convencionales como *off-label* para el TDAH y los síntomas de deterioro cognitivo asociados al TB. Distinguieron que fármacos como el metilfenidato y la anfetamina son efectivos y seguros para tratar el TDAH cuando coexiste con TB, especialmente si los pacientes están bajo tratamientos estabilizadores del ánimo. Sin embargo, destacan que aún no se ha demostrado la eficacia de estos estimulantes en tratar los déficits cognitivos específicos del TB, subrayando la necesidad de más investigaciones en esta área (ver Figura 4).

En conclusión, la literatura científica sugiere que es viable utilizar estimulantes para tratar el TDAH cuando coexiste con el TB, siempre y cuando los pacien-

Figura 4. Algoritmo para el tratamiento farmacológico del TB con TDAH comórbido



tes estén bajo un tratamiento estabilizador del ánimo que sea efectivo y sean rigurosamente monitoreados para detectar cualquier indicio de viraje maníaco. El tratamiento con estabilizadores del ánimo facilita la implementación de estrategias farmacoterapéuticas adicionales (MacDonald y Sadek, 2023).

20.2 Distimia y depresión

La distimia y la depresión mayor a menudo coexisten con el TDAH, y presentan una prevalencia que oscila entre el 18.6 % y el 53.3 %. Esta comorbilidad agrava notablemente la funcionalidad de las personas, en comparación con aquellas sin TDAH. Los individuos con TDAH tienden a desarrollar baja autoestima y enfrentan desafíos adicionales que afectan su capacidad

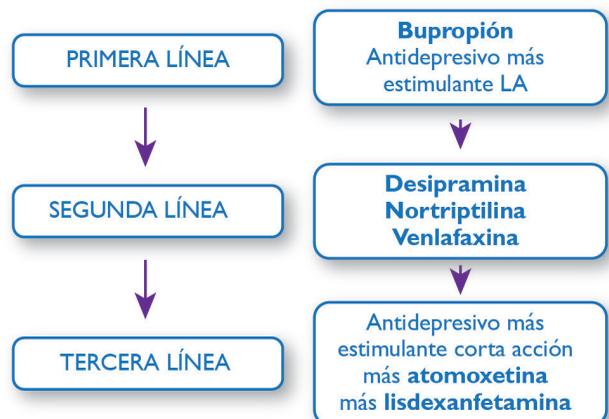
para disfrutar de la vida, además de otros síntomas depresivos como anhedonia, trastornos del sueño e irritabilidad. Frecuentemente, estos pacientes buscan ayuda médica por sus síntomas anímicos y son tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los cuales no suelen mejorar los síntomas del TDAH (Katzman et al., 2017).

La elección del tratamiento para el episodio depresivo mayor o la distimia se determinará en función de la presentación clínica del paciente, las comorbilidades existentes y el perfil de efectos secundarios del tratamiento. En este contexto, fármacos como el bupropión, los antidepresivos de acción dual como la venlafaxina y la desvenlafaxina, la vilazodona, la viloxazina y la vortioxetina, pueden ser considerados como tratamientos de primera línea, dependiendo del perfil sintomático específico y del subtipo de TDAH del paciente (Williams et al., 2023).

De acuerdo con las directrices de la CANMAT, el esquema terapéutico de primera elección consiste en el uso del bupropión o un antidepresivo combinado con estimulantes de larga duración. Como opciones de segunda línea, se recomienda la desipramina, la nortriptilina o la venlafaxina. En cuanto a las alternativas de tercera línea, se sugiere combinar un antidepresivo con un estimulante de acción corta, atomoxetina o lisdexanfetamina (Bond et al., 2012) (ver Figura 5).

Es esencial iniciar el tratamiento de pacientes con TDAH, independientemente de la presencia de comorbilidades, con psicoeducación dirigida tanto a estos como a su familia. Además, debe implementarse un abordaje psicoterapéutico complementado con

Figura 5. Fármacos recomendados para el tratamiento de depresión y el TDAH según la CANMAT



Nota. LA: larga acción.

otras intervenciones no farmacológicas adecuadas para mejorar el desempeño y la adherencia al tratamiento. En pacientes sin comorbilidades, el entrenamiento en habilidades ejecutivas es fundamental; este enfoque se vuelve aún más crítico cuando coexisten otros trastornos que afectan la función cognitiva (MacDonald y Sadek, 2023; Gibbins y Weiss, 2009; Bond et al., 2012).

En el tratamiento de cuadros comórbidos con TDAH, es fundamental considerar los efectos adversos específicos de los medicamentos utilizados. Los desórdenes del sueño, por ejemplo, son una complicación común en todas las comorbilidades abordadas en este contexto y pueden agravarse por el uso de estimulantes y antidepresivos como el bupropión. Por otro lado, medicamentos como el valproato pueden inducir efectos adversos como sedación y somnolencia diurna, lo cual puede ser contraproducente en algunos pacientes con TDAH. Así, es esencial ajustar el tratamiento a las necesidades particulares de cada individuo, teniendo en cuenta estos potenciales efectos secundarios.

20.3 Desórdenes de ansiedad y TDAH

Los trastornos de ansiedad son comúnmente comórbidos en adultos con TDAH y presentan una prevalencia aproximada del 50 %, aunque esta cifra varía según diversos estudios. La ansiedad generalizada puede ocultar la presencia del TDAH, complicando su diagnóstico; en particular, la hiperactividad a menudo se malinterpreta como ansiedad. Es crucial distinguir entre ambos trastornos para mejorar el régimen del tratamiento farmacológico. Dependiendo del impacto de los síntomas, se seleccionará el medicamento más apropiado. La atomoxetina, por ejemplo, ofrece beneficios en esta comorbilidad y permite la monoterapia. Sin embargo, también se deben considerar los tratamientos convencionales para la ansiedad, como los antidepresivos ISRS, y evitar las benzodiazepinas debido a su efecto negativo sobre la función cognitiva. Una vez controlada la ansiedad, puede ser apropiado introducir algún medicamento estimulante de liberación prolongada. Adicionalmente, el aripiprazol puede servir como coadyuvante en el manejo de la ansiedad y la impulsividad. En el manejo de estos trastornos comórbidos, el enfoque terapéutico debe complementarse con intervenciones no farmacológicas, dada la evidencia de sus beneficios (Reimherr et al., 2017; D'Agati et al., 2019; Koyuncu et al., 2022).

20.4 Trastornos de personalidad y TDAH

La literatura científica revela una variada prevalencia del TDAH asociado a trastornos de personalidad, con cifras que oscilan entre el 10 % y el 75 %. Los trastor-

nos de personalidad más comúnmente asociados son los del clúster B, particularmente el trastorno límite y el antisocial. La coexistencia de múltiples trastornos complica significativamente tanto la identificación como el tratamiento. Entre las comorbilidades frecuentes y la superposición de síntomas destacan la desregulación emocional, la impulsividad, la búsqueda de sensaciones y el trastorno por uso de sustancias.

En términos de tratamiento, el abordaje no farmacológico es fundamental para fomentar la adherencia y desarrollar habilidades de regulación emocional. Por otro lado, la estrategia farmacológica debe adaptarse al perfil sintomático individual, atendiendo a la predominancia de rasgos como la ansiedad, la impulsividad o la suspicacia. La atomoxetina es especialmente útil para controlar la impulsividad y mejorar los síntomas del TDAH, aunque no se debe descartar el empleo de estimulantes de liberación prolongada. Para la ansiedad paranoide, fármacos como el aripiprazol o la quetiapina pueden ser efectivos. Dada la amplia variabilidad en los fenotipos clínicos de estos trastornos comórbidos, la personalización del tratamiento bajo la supervisión de un experto es imprescindible (Asherson et al., 2014; Salvi et al., 2021; MacDonald y Sadek, 2023).

20.5 Trastorno por uso de sustancias (TUS)

La comorbilidad entre el TUS y el TDAH es notablemente alta, con prevalencias reportadas entre el 15.1 % y el 25 %. La importancia de un tratamiento integrado y multimodal para ambas condiciones es crítica. Desde la perspectiva farmacológica, se recomienda primero estabilizar y reducir los síntomas del TUS antes de iniciar el tratamiento farmacoterapéutico para el TDAH. La atomoxetina es frecuentemente preferida por su bajo potencial de abuso. Sin embargo, también se pueden considerar estimulantes de liberación prolongada, los cuales están diseñados para minimizar la sensación de euforia y reducir el riesgo de adicción. La atomoxetina, además, puede ser beneficiosa en el manejo de la abstinencia alcohólica y en la reducción de la impulsividad. La elección del tratamiento debe basarse en una evaluación exhaustiva de los síntomas actuales, el soporte del entorno, la motivación del paciente para el cambio, y debe incluir supervisión en la administración de los medicamentos y seguimiento periódico. Es fundamental evaluar el estado de salud general y los antecedentes cardiovasculares del paciente antes de iniciar cualquier esquema farmacoterapéutico, considerando además posibles interacciones con sustancias de abuso (Simon et al., 2015; Barbuti et al., 2023; Young et al., 2023).

Tabla 17. Resumen de la guía de tratamiento para el TDAH y las comorbilidades más frecuentes, según CADDRA

Comorbilidad psiquiátrica	Prioridad de tratamiento
TB	Estabilizar el TB Tratar el TDAH
Depresión leve o distimia	Tratar lo más invalidante primero Considerar tratar el TDAH Considerar TCC
Depresión moderada o severa	Tratar la depresión primero y evaluar el riesgo suicida Los fármacos estimulantes pueden combinarse con monitoreo Considerar TCC
Desórdenes de ansiedad	Tratar lo más invalidante primero Titular dosis paulatinamente Considerar TCC Referir a especialista para la prescripción de estimulantes
TUS	Abordaje multimodal Considerar TCC y grupos de soporte Tratar el TDAH una vez estabilizado el TUS Algunos casos requieren el tratamiento simultáneo
Trastorno límite de la personalidad	Tratar el TDAH facilita el tratamiento del trastorno de la personalidad
Trastorno antisocial	Considerar abordaje individualizado con intervención interdisciplinaria

Nota. TCC: terapia cognitivo-conductual; TUS: trastorno por uso de sustancias.

21. Tratamiento no farmacológico del TDAH en la adultez

21.1 Evaluación de la evidencia acerca de los efectos de las intervenciones no farmacológicas en adultos con TDAH

En los últimos años, ha crecido significativamente la evidencia sobre la eficacia de las intervenciones no farmacológicas (INF) para el tratamiento del TDAH en adultos, respaldada por varios metaanálisis recientes. Para la elaboración de este consenso, solo se incluyeron metaanálisis de estudios controlados aleatorizados, los cuales se consideran el estándar metodológico más riguroso para evaluar la eficacia de los tratamientos. La *Tabla 18* presenta los metaanálisis más recientes y completos.

En términos generales, los hallazgos más sólidos derivados de la evidencia actual sugieren que:

- Los tratamientos combinados (INF más medicación) son más efectivos que los tratamientos aislados (INF o medicación por separado) (López et al., 2018; Li y Zhang, 2024).

- Las INF diseñadas específicamente para el tratamiento del TDAH en adultos son más eficaces que aquellas no específicas (López et al., 2018). Estas INF específicas incluyen programas que abordan las características clínicas y etiopatogénicas del TDAH en adultos.
- Las INF específicas mejoran tanto los síntomas primarios del TDAH (desatención e impulsividad/hiperactividad) (López et al., 2018; Young et al., 2020; Li y Zhang, 2024) como los síntomas secundarios, principalmente emocionales (depresión, ansiedad y desregulación emocional) (López et al., 2018; Guo et al., 2022; Li y Zhang, 2024).
- Las terapias cognitivo-conductuales (TCC), incluyendo la terapia dialéctico-conductual (TDC) y la terapia cognitiva basada en *mindfulness* (TCBM), cuentan con el mayor respaldo empírico, siendo la TCC la más estudiada (López et al., 2018; Young et al., 2020; Li y Zhang, 2024).
- Los efectos de las INF parecen mantenerse e incluso potenciarse a largo plazo (López-Pinar et al., 2018), probablemente debido a la adquisición y desarrollo progresivo de habilidades terapéuticas.
- Las INF con efectividad demostrada se ofrecen en diferentes formatos (individual, grupal y digital).

A pesar de la consistencia de la literatura en estos puntos, es importante reconocer algunas limitaciones: a) los ensayos clínicos sobre INF en adultos con TDAH son escasos y de pequeño tamaño; b) los tamaños del efecto en los estudios controlados aleatorizados varían entre pequeños y moderados; c) existe una notable heterogeneidad metodológica, incluyendo variaciones en los modelos de intervención, instrumentos de evaluación y grupos de control; d) muchos estudios presentan un alto riesgo de sesgo; e) varios estudios incluyen participantes con y sin medicación, lo que dificulta determinar el efecto exclusivo de las INF; y f) hay pocos estudios que investiguen los mecanismos de acción o los componentes específicos de las INF.

En relación con otros aspectos investigados, para los cuales la evidencia disponible es aún insuficiente o inconclusa, cabe señalar que:

- El efecto de las intervenciones basadas en *mindfulness* (IBM) sin componentes de TCC no está claro. La mayoría de los metaanálisis incluyen estudios controlados y no controlados, y el único metaanálisis de estudios controlados aleatorizados de IBM concluye que la evidencia sigue siendo insuficiente (Zhang et al., 2018). La combinación de IBM con TCC o TDC en la mayoría de los estudios impide aislar el efecto del *mindfulness*. Los estudios

Tabla 18. Metaanálisis más recientes de estudios controlados aleatorizados sobre los efectos de las intervenciones psicosociales en los objetivos primarios y secundarios del tratamiento del TDAH

Autores	Comparación	Nro. de estudios incluido	Nro. de participantes	Objetivos/ Indicadores de resultados	Resultados principales
Young et al., 2020. [online 2016]	TCC vs. lista de espera	8	351	Síntomas primarios del TDAH	TCC > lista de espera (tamaño del efecto moderado)
	TCC vs. controles activos			Síntomas primarios del TDAH	TCC > control activo (tamaño del efecto pequeño)
López et al., 2018	fTCC vs. CNE	14	700	Síntomas primarios del TDAH (informados por evaluador)	fTCC > terapia de apoyo (tamaño del efecto moderado)
				Síntomas primarios del TDAH (informados por evaluador)	fTCC > lista de espera (tamaño del efecto grande)
				Síntomas primarios del TDAH (autorreporte)	fTCC > lista de espera (tamaño del efecto grande)
				Síntomas secundarios (depresión y ansiedad)	fTCC > terapia de apoyo en depresión y ansiedad autorreportada (tamaño del efecto pequeño)
	fTCC+M vs. M			Síntomas primarios del TDAH (informados por evaluador)	fTCC+M > M (tamaño del efecto grande)
				Síntomas primarios del TDAH (informados por evaluador)	fTCC+M > M
				Síntomas secundarios (depresión y ansiedad)	fTCC+M > M en depresión y ansiedad autorreportadas e informadas por evaluador
	fTCC vs. INFE			Síntomas primarios del TDAH (informados por evaluador)	fTCC > INFE (tamaño del efecto moderado)
			Síntomas primarios del TDAH (autorreporte)	fTCC > INFE (tamaño del efecto pequeño)	
Guo, Asumpcao y Hu, 2022	INF vs. Ctrl	21	1191	Depresión (postratamiento)	INF > Ctrl (tamaño del efecto grande en depresión informada por evaluador y pequeño en depresión autorreportada)
					TCC > Ctrl (tamaño del efecto grande en depresión informada por evaluador y pequeño en depresión autorreportada)
				Depresión (<i>follow-up</i>)	INF > Ctrl (tamaño del efecto moderado en depresión informada por evaluador)
					TCC > Ctrl (tamaño del efecto moderado en depresión informada por evaluador)

Tabla 18. Metaanálisis más recientes de estudios controlados aleatorizados sobre los efectos de las intervenciones psicosociales en los objetivos primarios y secundarios del tratamiento del TDAH

Autores	Comparación	Nro. de estudios incluido	Nro. de participantes	Objetivos/Indicadores de resultados	Resultados principales
Guo, Asumpcio y Hu, 2022	INF vs. Ctrl		819	Ansiedad (postratamiento)	INF > Ctrl (tamaño del efecto moderado en ansiedad informada por evaluador)
					TCC > Ctrl (tamaño del efecto moderado en ansiedad informada por evaluador y pequeño en ansiedad autorreportada)
					TBM > Ctrl (tamaño del efecto moderado en ansiedad autorreportada)
				Ansiedad (<i>follow-up</i>)	INF > Ctrl (tamaño del efecto moderado en ansiedad informada por evaluador)
	INF vs. Ctrl		853	Desregulación emocional postratamiento)	INF > Ctrl (tamaño del efecto pequeño en desregulación emocional autorreportada)
					TCC > Ctrl (tamaño del efecto pequeño en desregulación emocional autorreportada)
				Desregulación emocional (<i>follow-up</i>)	TCC > Ctrl (tamaño del efecto grande en desregulación emocional autorreportada)
Elbe et al., 2023	ECC	9	285	Síntomas primarios del TDAH	No se observaron diferencias significativas en los síntomas primarios del TDAH en comparación con los controles
				Funciones cognitivas	Se observaron diferencias significativas mínimas en el funcionamiento cognitivo general. No se observaron diferencias en funciones cognitivas específicas (funcionamiento ejecutivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento).
Li y Zhang, 2024	TCC+M vs. M	6	416	Síntomas primarios del TDAH (postratamiento)	TCC+M > M (tamaño del efecto pequeño)
				Síntomas primarios del TDAH (<i>follow-up</i>)	TCC+M > M (tamaño del efecto pequeño)
				Síntomas secundarios (depresión y ansiedad)	TCC+M > M (tamaños del efecto moderado)

Nota. CNE: control no específico; Ctrl: grupo control; fTCC: familia de la terapia cognitivo-conductual; INF: intervenciones no farmacológicas; INFE: intervenciones no farmacológicas específicas; M: medicación; TBM: terapia basada en *mindfulness*; TCC: terapia cognitivo-conductual.

controlados aleatorizados sin elementos de TCC muestran resultados mixtos y alto riesgo de sesgo, por lo que es prudente considerar el *mindfulness* como parte de un programa más amplio de las INF.

- No existe hasta la fecha un metaanálisis que compare INF sin medicación frente a INF más medicación o medicación sola. Sin embargo, se han identificado cuatro estudios controlados aleatorizados que comparan estos enfoques y que sugieren que las INF sin medicación podrían ser efectivas en ciertos casos, especialmente cuando se emplea TCC estándar. No obstante, la evidencia no es suficiente para sacar conclusiones firmes, por lo que las INF sin medicación deben reservarse para casos donde: a) existan contraindicaciones médicas o intolerancias a la medicación; b) el paciente rechace la medicación; o c) se considere que el paciente podría beneficiarse de una INF como primer paso, reservando la medicación para un segundo momento en caso de no respuesta, respuesta insuficiente o necesidad de potenciación.
- Respecto del efecto del entrenamiento cognitivo (EC) como intervención independiente para los síntomas nucleares del TDAH y las disfunciones cognitivas específicas no hay datos concluyentes.
- Una revisión sistemática identificó estudios con resultados mixtos, y un metaanálisis de EC computarizado evidenció resultados mayormente negativos (Elbe et al., 2023). A pesar de la falta de evidencia, el EC se implementa con frecuencia como componente dentro de programas de INF eficaces.
- Otras INF, como el *neurofeedback* y la hipnoterapia, muestran resultados negativos o inconcluyentes en los pocos estudios disponibles (Nimmo-Smith et al., 2020).
- El uso de INF digitales, como intervenciones *online* o aplicaciones móviles, está en aumento. Aunque podrían ser útiles como parte de tratamientos multimodales, se requiere más investigación para establecer su efectividad y seguridad. Actualmente, deben considerarse como complementos a las INF y tratamientos farmacológicos establecidos (Shou et al., 2022).

21.2 Fundamentos y componentes de las INF basadas en la evidencia para adultos con TDAH

Existen varias razones importantes para considerar el uso de INF como complemento al tratamiento farmacológico del TDAH en adultos. Aunque los fármacos han demostrado ser efectivos para el manejo del TDAH,

la respuesta terapéutica en adultos es menor y la intolerancia es mayor en comparación con niños y adolescentes (Cortese et al., 2018). Esto podría implicar que algunos pacientes experimenten una respuesta parcial o no respondan al tratamiento farmacológico. Además, si bien los medicamentos pueden mejorar los síntomas primarios del trastorno, no proporcionan estrategias ni habilidades específicas para mejorar el funcionamiento cotidiano ni compensan los déficits residuales. La baja adherencia al tratamiento farmacoterapéutico es otro desafío en esta población (*National Institute for Health and Care Excellence*, 2018; Biederman et al., 2020; Brickell et al., 2024), agravada por los déficits ejecutivos y motivacionales característicos del TDAH.

El TDAH en adultos suele estar acompañado de comorbilidades, como ansiedad, depresión y abuso de sustancias, condiciones en las cuales la psicoterapia ha demostrado ser eficaz. Por lo tanto, las INF pueden ser una alternativa para reducir el uso de múltiples fármacos. Adicionalmente, la trayectoria vital de los adultos con TDAH, marcada a menudo por dificultades en el ámbito académico, laboral, social y de salud (Graaf et al., 2008; Fletcher, 2014; Fredriksen et al., 2014; Altszuler et al., 2016; Harpin et al., 2016), añade una complejidad psicológica que hace recomendable una intervención psicoterapéutica.

En este contexto, el enfoque cognitivo-conductual, el más desarrollado entre los modelos de las INF para el TDAH en adultos, ofrece un marco complementario para entender cómo las experiencias de vida negativas pueden amplificar los déficits neurobiológicos subyacentes. Según el modelo de la TCC, estas experiencias de frustración recurrentes actúan como un aprendizaje que impacta negativamente en la autoestima y contribuye a la formación de creencias disfuncionales sobre la propia persona. Esto favorece la aparición de emociones negativas, como ansiedad y depresión, y la adopción de conductas desadaptativas, como la procrastinación y la evitación extrema para enfrentar tareas difíciles. Así, las conductas disfuncionales intensifican los déficits centrales del TDAH y agravan los síntomas primarios (Torrente et al., 2014). Además, las expectativas negativas sobre el futuro, la anticipación del fracaso y la reducción de la autoconfianza también afectan la motivación (Torrente et al., 2011).

Las INF específicas para el TDAH en adultos consisten en tratamientos estructurados y focalizados en la adquisición de habilidades concretas. Los programas basados en la TCC suelen estructurarse en módulos o componentes, cada uno dirigido a abordar problemas específicos mediante técnicas especializadas,

como la psicoeducación, el entrenamiento en funciones ejecutivas, la gestión de la atención, la resolución de problemas, la regulación emocional y el control de impulsos, así como la reestructuración cognitiva.

21.2.1 Psicoeducación

La mayoría de los programas inician con un componente psicoeducativo, en el cual los pacientes aprenden sobre el trastorno y reciben una explicación sobre el enfoque del tratamiento.

21.2.2 Entrenamiento ejecutivo

Este componente busca desarrollar técnicas de organización y gestión ejecutiva, tales como establecer objetivos, priorizar y secuenciar tareas, planificar cronogramas, utilizar calendarios o agendas, hacer listas de tareas pendientes, monitorear el progreso y programar descansos y recompensas.

21.2.3 Gestión de la atención

Este módulo ayuda a los pacientes a identificar su capacidad de atención óptima, organizar las tareas en función de ella y adquirir habilidades para manejar distracciones mediante técnicas como anotarlas y luego regresar a la tarea, usar alarmas o señales o modificar el ambiente de trabajo.

21.2.4 Resolución de problemas

En este componente, los pacientes aprenden a descomponer los problemas, generar posibles soluciones, evaluarlas y finalmente implementar la solución seleccionada.

21.2.5 Regulación emocional y control de impulsos

Este módulo incluye diversas técnicas para el manejo de emociones y comportamientos, como el automonitoreo, la identificación de situaciones desencadenantes, el uso de autoinstrucciones, técnicas de relajación, selección de conductas alternativas y manejo de contingencias.

21.2.6 Reestructuración cognitiva

El objetivo de este componente es ayudar a los pacientes a identificar y modificar creencias disfuncionales que perpetúan emociones y conductas desadaptativas.

21.3 Recomendaciones sobre las INF

Las siguientes recomendaciones se derivan de la evidencia evaluada y coinciden en gran medida con otras guías y consensos internacionales (*National Institute for Health and Care Excellence*, 2018; Kooij et al., 2019):

- Existe suficiente evidencia para considerar el tratamiento multimodal como la base terapéutica, el cual integra estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

- Las INF deben estar orientadas específicamente a abordar las dificultades propias del TDAH, e incluir sus síntomas primarios y los mecanismos y procesos etiopatogénicos subyacentes.
- Las INF deben también contribuir al manejo de las dificultades asociadas al curso del TDAH, tales como comorbilidades, dificultades psicológicas concurrentes, funcionamiento psicosocial, inserción social, y cuestiones relacionadas con la inclusión y el estigma.
- Las INF deben incluir, como mínimo, los siguientes componentes: a) psicoeducación; b) estrategias compensatorias dirigidas a funciones cognitivas y ejecutivas; y c) estrategias de regulación emocional y conductual.

Las INF pueden implementarse en diversos formatos, tales como individual, grupal o digital.

22. Comparación del impacto del TDAH tratado y no tratado en la edad adulta

En la práctica clínica, es común encontrar a adultos que consultan preocupados por la posibilidad de padecer TDAH, una sospecha frecuentemente desencadenada tras el diagnóstico de sus hijos. A menudo, estos pacientes ya han buscado ayuda de profesionales de la salud mental por problemas anímicos, académicos, interpersonales, de ansiedad o de uso de sustancias. A pesar de haber recibido tratamientos psicoterapéuticos y farmacológicos que mejoraron parcialmente sus síntomas, persisten dificultades que pueden estar relacionadas con un TDAH no diagnosticado o insuficientemente tratado.

Esta situación invita a reflexionar sobre cómo habría sido el desempeño de estas personas si hubieran recibido un diagnóstico y tratamiento adecuados en una etapa temprana, y sobre si las comorbilidades psiquiátricas habrían tenido el mismo impacto en la calidad de sus vidas. Utilizando un enfoque multimodal, algunas investigaciones han enfatizado la relevancia de un diagnóstico y tratamiento precoces. Por ejemplo, un estudio longitudinal de diez años sobre jóvenes varones demostró que aquellos tratados con estimulantes mostraron un menor riesgo de desarrollar comportamientos disruptivos, depresión o ansiedad en la adultez, comparados con aquellos sin tratamiento. Asimismo, se observó una reducción en el riesgo de tabaquismo y otras adicciones (Biederman et al., 2009).

22.1 Impacto del TDAH no tratado en varones y mujeres

El TDAH presenta diferencias significativas en su diagnóstico entre géneros. La literatura científica destaca una prevalencia mayor en varones durante la infancia (3:1), equilibrándose a 1:1 en la adultez, lo que sugiere un subdiagnóstico en niñas. Este fenómeno podría atribuirse a las distintas manifestaciones del trastorno entre niños y niñas; en estas últimas, predominan los síntomas de inatención que frecuentemente son menos notorios en entornos escolares comparados con los síntomas de hiperactividad e impulsividad más comunes en varones. La falta de diagnóstico y tratamiento temprano en mujeres acarrea repercusiones en diversos aspectos de la vida adulta. Las normas sociales afectan la autopercepción y la percepción ajena, exacerbando el problema al esconder los síntomas de inatención, olvidos y desorganización en mujeres, en contraste con los síntomas externalizadores más evidentes en varones. Además, la elevada coexistencia de depresión, ansiedad y trastornos alimentarios en mujeres puede ocultar aún más el TDAH, postergando su diagnóstico. Estos sesgos se reflejan también en las actitudes de padres, educadores y en la investigación científica (Attoe y Climie, 2023).

Las mujeres con TDAH tienen una probabilidad significativamente mayor de participar en conductas sexuales de riesgo, experimentar embarazos no deseados y enfrentar coerción sexual en comparación con sus pares sin TDAH. Además, el estigma social vinculado puede exacerbar estas dificultades, lo que limita el acceso a oportunidades laborales. La baja autoestima, agravada por estas circunstancias, incrementa su vulnerabilidad a abusos sexuales, explotación y relaciones violentas o inapropiadas. Las normas sociales impuestas generan en estas mujeres creencias disfuncionales sobre el fracaso, la culpa y la desadaptación a roles esperados.

Adicionalmente, muchas mujeres con TDAH no reciben un diagnóstico adecuado, a pesar de registrar en sí mismas los síntomas del trastorno. Esta falta de reconocimiento médico agrava la evolución del trastorno y perpetúa comorbilidades no tratadas, como el abuso de sustancias. Condiciones como depresión, insomnio, ansiedad generalizada, intentos de suicidio, abuso sexual y estrés son más prevalentes en estas mujeres que en aquellas sin TDAH. La ausencia de un diagnóstico durante la infancia y los retrasos en recibir uno durante la adultez impactan negativamente sobre su bienestar socioemocional, complican sus relaciones interpersonales y les restan control sobre sus vidas.

En consecuencia, recibir un diagnóstico puede ofrecer un profundo alivio y permitir a estas mujeres comprenderse mejor a sí mismas y recuperar su autoestima. La identificación y el tratamiento temprano en niñas y mujeres con TDAH pueden transformar drásticamente su calidad de vida y bienestar, lo que permitiría que emerjan de la invisibilidad y el silencio en el que frecuentemente se encuentran (Rucklidge, 2010; Young et al., 2020; Attoe y Climie, 2023; Skoglund et al., 2024).

Un extenso estudio poblacional en Suecia (Kosheleff et al., 2023) que incluyó 221.714 participantes reveló que el tratamiento farmacológico con metilfenidato, lisdexanfetamina y otras anfetaminas redujo significativamente el riesgo de internación psiquiátrica y conducta suicida. Sin embargo, este beneficio no se observó con el uso de modafinilo, atomoxetina, clonidina ni guanfacina. Además, ninguno de los medicamentos evaluados incrementó el riesgo de internaciones no psiquiátricas; de hecho, se observó una disminución asociada en este riesgo.

22.2 Dominios de deterioro vinculados con el TDAH

El TDAH no tratado ejerce un profundo impacto en múltiples aspectos de la vida, categorizados en varios dominios de deterioro. Esta observación se ha confirmado en distintos estudios longitudinales que han seguido a individuos desde la infancia hasta la adultez, lo que permitió documentar efectos consistentes a lo largo del tiempo (Cherkasova et al., 2020). A continuación, se detallan los más destacados.

22.2.1 Deterioro funcional

El deterioro funcional incluye las dificultades en el desempeño social en: a) las relaciones afectivas románticas; b) las relaciones con pares; y c) la maternidad-parentalidad.

Las relaciones románticas de individuos con TDAH tienden a ser menos frecuentes y más breves, con niveles reducidos de satisfacción marital y tasas elevadas de conflictos y divorcios. Además, estas personas suelen convivir y casarse menos frecuentemente o a una edad más avanzada, lo cual se desvía de las expectativas sociales en algunas culturas. En contextos clínicos, es común que los varones con TDAH informen problemas maritales, ya que perciben su vida conyugal de manera más negativa que sus parejas sin TDAH. En cuanto a la violencia intrafamiliar, se observa con mayor frecuencia en varones con TDAH persistente, en comparación con aquellos sin el trastorno. Las investigaciones indican que los individuos

con TDAH no diagnosticado o no tratado durante la infancia exhiben una mayor incidencia de violencia intrafamiliar, ya sea como perpetradores o víctimas, sin diferencias significativas entre géneros.

Respecto de la vinculación con sus pares, los pacientes con TDAH frecuentemente enfrentan desafíos relevantes en el ámbito social, lo que se refleja en habilidades sociales reducidas, mayores dificultades en la formación y mantenimiento de amistades y problemas para interactuar con el sexo opuesto. Además, presentan una prevalencia más alta de soledad en comparación con otros trastornos psiquiátricos como la ansiedad y la depresión. La conducta de adultos con TDAH puede provocar rechazo, hostilidad y emociones negativas en otros, lo que afecta profundamente su habilidad para establecer y mantener relaciones interpersonales saludables. Este aspecto es particularmente crítico al inicio de la vida universitaria, una etapa donde las relaciones sólidas son esenciales para la adaptación exitosa a los retos académicos y sociales.

Finalmente, las competencias parentales se ven comprometidas en individuos con TDAH. Algunas investigaciones revelan que las madres con este diagnóstico experimentan menor eficacia, compromiso y control, además de una mayor insatisfacción con la maternidad y una tendencia a reaccionar excesivamente a los desafíos en comparación con madres sin TDAH. En los varones con TDAH, las explosiones emocionales son frecuentes y preocupantes. Es notable además que una proporción significativa de sus hijos —entre el 43 % y el 57 %— también pueden ser diagnosticados con TDAH. Los hijos de padres con TDAH no tratado, independientemente de si ellos mismos padecen el trastorno, suelen enfrentar mayores desafíos en su adaptación social.

22.2.2 Logros académicos

Las dificultades académicas son evidentes en la educación inicial y primaria para personas con TDAH, pero no siempre se manifiestan claramente en la universidad, particularmente si no hubo problemas evidentes en etapas educativas previas. En el ámbito universitario, estudiantes con TDAH no diagnosticado o no tratado suelen enfrentar desafíos importantes en la organización y metodología de estudio, regulación de conductas y procrastinación de tareas. Además, estos estudiantes muestran una motivación reducida, capacidad limitada de procesamiento y automonitoreo, deficiente gestión del tiempo, concentración disminuida y una menor habilidad para identificar ideas clave y emplear estrategias eficaces en comparación con sus pares sin TDAH.

22.2.3 Desempeño laboral

Los adultos con TDAH a menudo enfrentan inestabilidad laboral y desafíos para obtener empleos que consideran adecuados. Es común que tengan conflictos con supervisores y colegas, y que en ocasiones, dejen su empleo impulsivamente debido a aburrimiento, baja tolerancia a la frustración o desvinculación por parte del empleador. Incluso sin conocimiento de su condición por parte de sus superiores, estos adultos suelen recibir evaluaciones más bajas en cuanto a rendimiento, cumplimiento y eficiencia. Además, es habitual que experimenten problemas financieros debido a una gestión inadecuada del dinero y a comportamientos impulsivos en el manejo de sus finanzas.

22.2.4 Accidentes involuntarios y accidentes en la conducción de vehículos

Las personas con TDAH tienden a tener un mayor riesgo de accidentes debido a la inatención, descuido e impulsividad. Esto se manifiesta en una prevalencia más alta de multas por exceso de velocidad y violaciones de tráfico, así como en una mayor incidencia de accidentes automovilísticos, que pueden complicarse aún más con el consumo de alcohol o drogas.

22.2.5 Mortalidad

El TDAH no tratado está asociado con una reducción en la expectativa de vida y un aumento en la mortalidad, incluyendo muertes por causas no naturales como accidentes de tráfico, abuso de sustancias y negligencia en el seguimiento de la salud preventiva. Además, estas muertes no se deben únicamente a las complicaciones directas del TDAH, sino también a comorbilidades clínicas como la obesidad, trastornos alimentarios y enfermedades respiratorias y cardiovasculares. Las personas con TDAH también tienden a incurrir en conductas de riesgo. Según Franke et al. (2018), el diagnóstico y el tratamiento temprano del TDAH pueden reducir notablemente la mortalidad asociada a este trastorno.

Los adultos con antecedentes de TDAH reportan una mayor participación en conductas sexuales de riesgo durante la adolescencia, que incluyen la falta de uso de protección —por ejemplo, preservativos—, consumo de alcohol previo a la actividad sexual y la práctica de relaciones sexuales casuales con múltiples parejas, en comparación con sus pares sin TDAH. Esta propensión a adoptar comportamientos riesgosos persiste a lo largo de la vida adulta.

22.2.6 Actividad delictiva

Los adultos con TDAH no tratado presentan una mayor incidencia de involucramiento en actividades de-

lictivas y criminales. Exhiben tasas elevadas de arrestos, procesos judiciales y condenas. En consecuencia, la proporción de individuos con TDAH en poblaciones penitenciarias supera la de aquellos sin este trastorno. Además, la frecuencia de reincidencia en esta población es superior y tiende a ocurrir en intervalos más cortos en comparación con otras poblaciones.

22.2.7 Desórdenes del sueño

Las alteraciones del sueño son notablemente comunes en individuos con TDAH, las que pueden comenzar en la infancia y persistir hasta la adultez. Así, los adultos con este trastorno a menudo experimentan síndrome de piernas inquietas, insomnio, somnolencia diurna y sueño no reparador con mayor frecuencia que aquellos sin TDAH. Estas perturbaciones del sueño afectan adversamente el funcionamiento cognitivo diurno, lo cual a su vez repercute negativamente en la calidad de su desempeño cotidiano.

22.3 Efectos del tratamiento del TDAH

Existe una amplia base de evidencia que respalda la eficacia de diversos medicamentos en el tratamiento del TDAH en todas las fases de la vida. En este sentido, el tratamiento temprano puede modificar de un modo profundo la severidad de las comorbilidades, así como mejorar la calidad y expectativa de vida. Por lo tanto, es crucial realizar un diagnóstico y tratamiento precoz para prevenir o mitigar los efectos adversos en la vida de quienes padecen TDAH (Shaw et al., 2012). Un enfoque multimodal, personalizado a partir de una evaluación detallada de cada caso y que incluya recursos de apoyo para el paciente y su familia, es esencial. Además, bajo la supervisión de un equipo de profesionales de la salud competente, el uso de medicamentos es seguro y efectivo (Magnin y Maurs, 2017; Kosheleff et al., 2023; Taipale et al., 2024).

Conflictos de intereses: los autores declaran haber recibido honorarios como consultores, investigadores o conferencistas con el siguiente detalle: Andrea Abadi de Adium, Raffo, Teva, Tecnofarma, Asofarma y Gador; Marcelo Cetkovich-Bakmas de Bagó, Janssen, Lundbeck, Teva, Raffo, GSK, Baliarda, Pfizer, Astra Zéneca, Sanofi, Tecnofarma y Boehringer Ingelheim; Hernán Klijnan de Raffo, Lundbeck, Baliarda, TEVA y Bagó; Norma Echavarría de Bagó, Raffo y Teva; Alicia Lischinsky y Pablo López no refieren; Claudio Michanie de Bagó, Raffo, Teva, Lilly, Janssen y Novartis; Tomás Maresca de Abbott, Asofarma, Aspen, Bagó, Baliarda, Eurofarma, Gador, Lilly, Pfizer, Raffo, Sigfried y Teva; Carolina Remedi, Osvaldo Rovere y Fernando Torren-

te no refieren; Marcela Waisman Campos de Abbott, Ariston, Bagó, Baliarda, Raffo, Roemmers, Temis y Teva; Gerardo Maraval de Raffo, Teva y Bagó; Teresa Torralva, Diego Cansenso y Amalia Dellamea no refieren; Andrea López Mato de Eli Lilly, Gador, Bagó, Lundbeck, Raffo, Janssen, Abbott y Elea; Gustavo Vazquez de AbbVie, Allergan, Janssen, Otsuka/Lundbeck, Neon-Mind Biosciences Inc., Asofarma, Elea-Phoenix, Eurofarma, Gador, Psicofarma, Raffo, Siegfried, Sunovion, Tecnofarma y Tecnoquímica; Alejo Corrales de Gador, Janssen, Lundbeck, Teva, Bagó, Raffo, Glaxo Smith Kline, Baliarda, Casasco y honorarios académicos y de investigación de la Universidad de Aarhus, Dinamarca.

Referencias bibliográficas

- Altszuler, A., Page, T., Gnagy, E., Coxe, S., Arrieta, A., Molina, B. y Pelham, W. (2016). Financial dependence of young adults with childhood ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 44(6), 1217-1229. <https://doi.org/10.1007/s10802-015-0093-9>
- Arnold, V. K., Feifel, D., Earl, C. Q., Yang, R., Adler, L. A. (2014). A 9-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of modafinil as treatment for adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 18(2):133-44.
- Arnsten, A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews. Neurosciences*, 10(6):410-22. <https://doi.org/10.1038/nrn2648>
- Asherson, P., Buitelaar, J., Faraone, S. y Rohde, L. (2016). Adult attention-deficit hyperactivity disorder: Key conceptual issues. *The Lancet Psychiatry*, 3(6), 568-578. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30032-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30032-3)
- Attoe, D. E., & Climie, E. A. (2023). Miss. Diagnosis: A Systematic Review of ADHD in Adult Women. *Journal of Attention Disorders*, 27(7):645-657. <https://doi.org/10.1177/10870547231161533>.
- Barbuti, M., Maiello, M., Spera, V., Pallucchini, A., Brancati, G. E., Maremmani, A. G. I., Perugi, G., Maremmani, I. (2023). Challenges of Treating ADHD with Comorbid Substance Use Disorder: Considerations for the Clinician. *Journal of Clinical Medicine*, 12(9):3096. <https://doi.org/10.3390/jcm12093096>
- Biederman, J., Fried, R., DiSalvo, M., Woodworth, K., Biederman, I., Driscoll, H., Noyes, E., Faraone, S. y Perlis, R. (2020). Further evidence of low adherence to stimulant treatment in adult ADHD: An electronic medical record study examining timely renewal of a stimulant prescription. *Psychopharmacology*, 237(9), 2835-2843. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05576-y>
- Biederman, J., Monuteaux, M., Spencer, T., Wilens, T. y Faraone, S. (2009). Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study. *Pediatrics*, 124(1), 71-78. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3347>
- Bond, D. J., Hadjipavlou, G., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Beaulieu, S., Schaffer, A., et al. (2012). The Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, 24(1):23-37. PMID: 22303520.
- Briars, L. Todd, T. (2016). A review of pharmacological management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 21(3), 192-206. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-21.3.192>
- Brikell, I., Yao, H., Li, L., Astrup, A., Gao, L., Gillies, M., Xie, T., Zhang-James, Y., Dalsgaard, S., Engeland, A., Faraone, S., Haavik, J., Hartman, C., Ip, P., Jakobsdóttir, S., Larsson, H., Man, K., de Oliveira Costa, J., Pearson, S., ... Chang, Z. (2024). ADHD medication discontinuation and persistence

- ce across the lifespan: A retrospective observational study using population-based databases. *The Lancet Psychiatry*, 11(1), 16-26. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00332-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00332-2)
- CADDRA (2020). *Canadian ADHD Resource Alliance: Canadian ADHD Practice Guidelines, 4.1 Edition*, Toronto ON. CADDRA.
- Caye, A., Swanson, J., Coghill, D. y Rohde, L. (2019). Treatment strategies for ADHD: An evidence-based guide to select optimal treatment. *Molecular Psychiatry*, 24(3), 390-408. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0116-3>
- Clavenna, A., Reale, L., Piovani, D., Bonati, M. (2016). Psicofarmacologia in età adolescenziale [Psychotropic medications for adolescents and children. *Rivista Sperimentale di Freniatria*, (2), 79-101. [10.3280/RSF2016-002006].
- Connolly, J. J., Glessner, J. T., Elia, J., Hakonarson, H. ADHD & Pharmacotherapy: Past, Present and Future: A Review of the Changing Landscape of Drug Therapy for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Therapeutic Innovation Regulatory Science*, 2015. 49(5): 632-642. <https://doi.org/10.1177/2168479015599811>
- Cortese, S., Adamo, N., Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A., Carucci, S., Atkinson, L., Tessari, L., Banaschewski, T., Coghill, D., Hollis, C., Simonoff, E., Zuddas, A., Barbuli, C., Purgato, M., Steinhausen, H., Shokraneh, F., Xia, J. y Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 5(9), 727-738. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4)
- Childress, A., Komolova, M., Sallee, F. (2019). An update on the pharmacokinetic considerations in the treatment of ADHD with long-acting methylphenidate and amphetamine formulations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 15, 937-974. <https://doi.org/10.1080/108017425255.2019.1675636>
- D'Agati, E., Curatolo, P., & Mazzone, L. (2019). Comorbidity between ADHD and anxiety disorders across the lifespan. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 23(4), 238-244. <https://doi.org/10.1080/13651501.2019.1628277>
- Elbe, P., Bäcklund, C., Vega-Mendoza, M., Sörman, D., Malmberg Gavelin, H., Nyberg, L. y Ljungberg, J. (2023). Computerized cognitive interventions for adults with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology*, 37(5), 519-530. <https://doi.org/10.1037/neu0000890>
- Elliott, J., Johnston, A., Huseraue, D., Kelly, S. E., Eagles, C., Charach, A., Hsieh, S. C., Bai, Z., Hossain, A., Skidmore, B., Tsakonas, E., Chojceki, D., Mamdani, M., & Wells, G. A. (2020). Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS one*, 15(10), e0240584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240584>
- Epstein, T., Patsopoulos, N. y Weiser, M. (2014). Metilfenidato de liberación inmediata para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), CD005041. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005041.pub2>
- Findling, R., Childress, A., Cutler, A., Gasior, M., Hamdani, M. y Ferreira-Cornwell, M. (2011). Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimes late in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Adolescent Psychiatry*, 50(4), 395-405. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.01.007>
- Fletcher, J. (2014). The effects of childhood ADHD on adult labor market outcomes. *Health Economics*, 23(2), 159-181. <https://doi.org/10.1002/hec.2907>
- Food and Drug Administration. (2019). Adhansia XR (methylphenidate hydrochloride) extended-release capsules, for oral use, CII. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212038Orig1s000lbl.pdf
- Food and Drug Administration. (2017). Cotempla XR-ODT (methylphenidate extended-release orally disintegrating tablets). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205489s000lbl.pdf
- Franke, B., Michelini, G., Asherson, P., Banaschewski, T., Billow, A., Buitelaar, J., Cormand, B., Faraone, S., Ginsberg, Y., Haavik, J., Kuntsi, J., Larsson, H., Lesch, K., Ramos-Quiroga, J., Réthelyi, J., Ribases, M. y Reif, A. (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 28(10), 1059-1088. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.001>
- Fredriksen, M., Dahl, A., Martinsen, E., Klungsoyr, O., Faraone, S., y Peleikis, D. (2014). Childhood and persistent ADHD symptoms associated with educational failure and long-term occupational disability in adult ADHD. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 6(2), 87-99. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0126-1>
- Garnock-Jones, K. P., Keating, G. M. (2009). Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Paediatric Drugs*, 11(3):203-26. <https://doi.org/10.2165/00148581-200911030-00005>
- Gibbins, C., & Weiss, M. (2009). Clinical recommendations in current practice guidelines for diagnosis and treatment of ADHD in adults. *Current Attention Disorders Reports*, 1(3), 116-122. <https://doi.org/10.1007/s12618-009-0016-1>
- Goldberg, J. (2021). Special Report: Guidance on Managing Side Effects of Psychotropics. *Psychiatric News*, Volume 56, Number 8. <https://doi.org/10.1176/appi.pn.2021.8.30>
- Graaf, R., Kessler, R., Fayyad, J., Have, M., Alonso, J., Angermeyer, M., Borges, G., Demeytinaere, K., Gasquet, I., Girolamo, G., Haro, J., Jin, R., Karam, E., Ormel, J. y Posada-Villa, J. (2008). The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: Results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occupational and Environmental Medicine*, 65(12), 835-842. <https://doi.org/10.1136/oem.2007.038448>
- Guo, C., Assumpcao, L. y Hu, Z. (2022). Efficacy of non-pharmacological treatments on emotional symptoms of children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Journal of Attention Disorders*, 26(4), 508-524. <https://doi.org/10.1177/10870547211001953>
- Habel, L. A., Cooper, W. O., Sox, C. M., Chan, K. A., Fireman, B. H., Arbogast, P. G., Cheatham, T. C., Quinn, V. P., Dublin, S., Boudreau, D. M., Andrade, S. E., Pawloski, P. A., Raebel, M. A., Smith, D. H., Achacoso, N., Uratsu, C., Go, A. S., Sidney, S., Nguyen-Huynh, M. N., Ray, W. A., Selby, J. V. (2011). ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA. Journal of the American Medical Association*, 306(24), 2673-2683. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1830>
- Harpin, V., Mazzone, L., Raynaud, J., Kahle, J. y Hodgkins, P. (2016). Long-term outcomes of ADHD: a systematic review of self-esteem and social function. *Journal of Attention Disorders*, 20(4), 295-305. <https://doi.org/10.1177/1087054713486516>
- Huss, M., Chen, W., Ludolph, A. (2016). Guanfacine extended release: a new pharmacological treatment option in Europe. *Clinical Drug Investigation*, 36(1), 1-25. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0336->
- Jaeschke, R., Sujkowska, E. y Sowa-Kućma, M. (2021). Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review. *Psychopharmacology*, 238, 2667-2691. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05946-0>
- Katzman, M., Bilkey, T., Chokka, P., et al. (2017). Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry*, 17(1), 302. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1463-3>
- Kolar, D., Keller, A., Gólfopoulos, M., Cumyn, L., Syer, C., Hechtman, L. (2008). Treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(2):389-403. <https://doi.org/10.2147/ndt.s6985>
- Kooij, J. (2022). *Adult ADHD: Diagnostic Assessment and Treatment* (4th ed.) Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-82812-7>
- Kooij, J., Bijlenga, D., Salerno, L., Jaeschke, R., Bitter, I., Balázs, J., Thome, J., Dom, G., Kasper, S., Nunes Filipe, C., Stes, S., Mohr, P., Leppämäki, S., Casas, M., Bobes, J., McCarthy, J., Richarte, V., Kjems Philipsen, A., Pehlivanidis, A., Niemela, A., ... Asherson, P. (2019). Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 56,14-34. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.11.001>
- Kooij, J., Burger, H., Boonstra, A., van der Linden, P., Kalma, L., Buitelaar, J. (2004). Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychological Medicine*, 34(6), 973-982. <https://doi.org/10.1017/s0033291703001776>

- Kosheleff, A., Mason, O., Jain, R., Koch, J. y Rubin, J. (2023). Functional Impairments Associated with ADHD in Adulthood and the Impact of Pharmacological Treatment. *Journal of Attention Disorders*, 27(7), 669–697. <https://doi.org/10.1177/10870547231158572>
- Koyuncu, A., Ayan, T., Ince Guliyev, E., Erbilgin, S., Deveci, E. (2022). ADHD and Anxiety Disorder Comorbidity in Children and Adults: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Current Psychiatry Reports*, 24(2):129-140. <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01324-5>
- Lamba, V., Lamba, J., Yasuda, K., et al. (2003). Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307(3), 906-922. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.054866>
- Li, Y. y Zhang, L. (2024). Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy Combined with Pharmacotherapy Versus Pharmacotherapy Alone in Adult ADHD: A Systematic Review and Meta - Analysis. *Journal of Attention Disorders*, 28(3), 279-292. <https://doi.org/10.1177/10870547231214969>
- López, P., Torrente, F., Ciapponi, A., Lischinsky, A., Cetkovich-Bakmas, M., Rojas, J., Romano, M. y Manes, F. (2018). Cognitive-behavioural interventions for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010840.pub2>
- López-Pinar, C., Martínez-Sanchis, S., Carbonell-Vayá, E., Fenollar-Cortes, J. y Sánchez-Meca, J. (2018). Long-term efficacy of psychosocial treatments for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Frontiers in Psychology*, 4:9, 638. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00638>
- MacDonald, L., Sadek, J. (2023). Management Strategies for Borderline Personality Disorder and Bipolar Disorder Comorbidities in Adults with ADHD: A Narrative Review. *Brain Sciences*, 13(11):1517. <https://doi.org/10.3390/brainsci13111517>
- Magnin, E., Maurs, C. (2017). Attention-deficit/hyperactivity disorder during adulthood. *Revue Neurologique*, 173(7-8), 506-515. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.07.008>
- Martínez-Raga, J., Knecht, C., Szerman, N., Martínez, M. (2013). Riesgo de problemas cardiovasculares graves con medicamentos para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Medicamentos para el SNC*, 27(1), 15-30.
- May, T., Birch, E., Chaves, K., Cranswick, N., Culnane, E., Delaney, J., Derrick, M., Eapen, V., Edlington, C., Efron, D., Ewais, T., Garner, I., Gathercole, M., Jagadhiesan, K., Jobson, L., Kramer, J., Mack, M., Misso, M., Murrup-Stewart, C., ... Bellgrove, M. (2023). The Australian evidence-based clinical practice guideline for attention deficit hyperactivity disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 57(8), 1101–1116. <https://doi.org/10.1177/00048674231166329>
- Mick, E., McManus, D., Goldberg, R. (2013). Metanálisis del aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial asociados con el tratamiento del TDAH con estimulantes del SNC en adultos. *Neuropsicofarmacología europea: revista del Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología*, 23 (6), 534-541.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2018). *Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management* | Guidance | NICE. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>
- Nimmo-Smith, V., Merwood, A., Hank, D., Brandling, J., Greenwood, R., Skinner, L., Law, S., Patel, V. y Rai, D. (2020). Non-pharmacological interventions for adult ADHD: Asystematic review. *Psychological Medicine*, 50(4), 529-541. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000069>
- Pallanti, S. y Salerno, L. (2020). *The burden of adult ADHD in comorbid psychiatric and neurological disorders* (No. 180345). Springer Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-39051-8>
- Pallanti, S. y Salerno, L. (2016). ADHD: the dark side of Eating Disorders. Evidence-based Psychiatric Care, 2, 24-31. https://www.evidence-based-psychiatric-care.org/wp-content/uploads/2016/07/05_pallanti.pdf
- Pievsky, M. y McGrath, R. (2018). The Neurocognitive Profile of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: A Review of Meta-Analyses. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33(2), 143–157. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx055>
- Reid, V., Buitelaar, J., Anand, E., Day, K., Treuer, T., Upadhyaya, H., et al. (2016). The safety of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of research. *CNS Drugs*, 30 (7), 603-628. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0349-0>
- Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Gift, T. E. et al. (2017). ADHD and Anxiety: Clinical Significance and Treatment Implications. *Current Psychiatry Reports*, 19, 109. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0859-6>
- Rucklidge, J. J. (2010). Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 33(2):357-73. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2010.01.006>
- Salvi, V., Ribuoli, E., Servasi, M., Orsolini, L. y Volpe, U. (2021). ADHD and bipolar disorder in adulthood: clinical and treatment implications. *Medicina*, 57(5), 466. <https://doi.org/10.3390/medicina57050466>
- Sangal, R. B., Owens, J., Allen, A. J., Sutton, V., Schuh, K., Kelsey, D. (2006). Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep*, 29(12):1573-85. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.12.1573>
- Schelleman, H., Bilker, W., Kimmel, S., Daniel, G., Newcomb, C., Guevara, J., et al. (2012). Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. *American Journal of Psychiatry*, 169(2), 178-185. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11010125>
- Schoretsanitis, G., de Leon, J., Eap, C., Kane, J., Paulzen, M. (2019). Clinically significant drug- drug interactions with agents for attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 33(12), 1201-1222. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00683-7>
- Shin, J., Roughead, E., Park, B., Pratt, N. (2016). Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ*, 353: i2550. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2550>
- Shou, S., Xiu, S., Li, Y., Zhang, N., Yu, J., Ding, J. y Wang, J. (2022). Efficacy of Online Intervention for ADHD: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Frontiers in Psychology*, 13:854810. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.854810>
- Simon, N., Rolland, B., Karila, L. (2015). Methylphenidate in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorders. *Current Pharmaceutical Design*, 2015, 21 (23):3359-66. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150619093254>
- Skoglund, C., Sundström Poromaa, I., Leksell, D., Ekholm Selling, K., Cars, T., Giacobini, M., Young, S., Kopp Kallner, H. (2024). Time after time: failure to identify and support females with ADHD - a Swedish population register study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 65(6):832-844. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13920>
- Stahl, S. M. (2020). *Atomoxetine*. In: *Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press:79-84.
- Taipale, H., Bergström, J., Gemes, K., Tanskanen, A., Ekselius, L., Mitten-dorfer-Rutz, E. y Helgesson, M. (2024). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and Work Disability and Mental Health Outcomes. *JAMA network open*, 7(3), e242859. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.2859>
- Torrente, F., Lischinsky, A., Torralva, T., López, P., Roca, M y Manes, F. (2011). Not always hyperactive? Elevated apathy scores in adolescents and adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 15(7), 545-556. <https://doi.org/10.1177/1087054709359887>
- Torrente, F., López, P., Alvarez Prado, D., Kichic, R., Cetkovich-Bakmas, M., Lischinsky, A. y Manes, F. (2014). Dysfunctional Cognitions and their Emotional, Behavioral, and Functional Correlates in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Is the Cognitive-Behavioral Model Valid? *Journal of Attention Disorders*, 18(5), 412-424. <https://doi.org/10.1177/1087054712443153>
- Williams, O. C., Prasad, S., McCrary, A., Jordan, E., Sachdeva, V., Deva, S., Kumar, H., Mehta, J., Neupane, P., Gupta, A. (2023). Adult attention deficit hyperactivity disorder: a comprehensive review. *Annals of Medicine and Surgery*, 12:85(5):1802-1810. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000631>
- Young, S., Abbasian, C., Al-Attar, Z., Branney, P., Colley, B., Cortese, S., Cubbin, S., Deeley, Q., Gudjonsson, G. H., Hill, P., Hollingdale, J., Jenden, S., Johnson, J., Judge, D., Lewis, A., Mason, P., Mukherjee, R., Nutt, D., Roberts, J., Robinson, F., Woodhouse, E., Cocallis, K. (2023). Identification

and treatment of individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorder: An expert consensus statement. *World Journal of Psychiatry*, 13(3):84-112. <https://doi.org/10.5498/wjp.v13.i3.84>

Young, S., Adamo, N., Ásgeirsdóttir, B. B. et al. (2020). Females with ADHD: An expert consensus statement taking a lifespan approach providing guidance for the identification and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in girls and women. *BMC Psychiatry*, 20, 404. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02707-9>

Zhang, L., Li, L., Andell, P., Garcia-Argibay, M., Quinn, P., D'Onofrio, B., Brikell, I., Kuja-Halkola, R., Lichtenstein, P., Johnell, K., Larsson, H., Chang, Z. (2024). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and Long-Term Risk of Cardiovascular Diseases. *JAMA Psychiatry*, 81(2), 178-187. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.4294>

Zhu, H., Appel, D., Peterson, Y., Wang, Z., Markowitz, J. (2010). Identification of selected therapeutic agents as inhibitors of carboxylesterase 1: potential sources of metabolic drug interactions. *Toxicology*, 270(2-3), 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.01.009>

Zhu, H., Patrick, K., Straughn, A., Reeves, O., Bernstein, H., Shi, J., Johnson, H., Knight, J., Smith, A., Malcolm, R., Markowitz, J. (2017). Ethanol interactions with dexamethylphenidate and dl-methylphenidate spheroidal oral drug absorption systems in healthy volunteers. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(4), 419-428. <https://doi.org/10.1097/JCP.000000000000007>